



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

**05053796**

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**P.C.T.**

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

**05053796**

54. TÍTULO DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS  
SUSTITUIDAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/473 A61P9/10

71. SOLICITANTE WYETH.

DOMICILIO MADISON, NUEVA JERSEY, EE.UU

74. APODERADO CARLOS ORLANDO MAYA R.

22. BOGOTÁ, D. C., 02 DE JUNIO / 2005

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03053796 00000000

Folios: 335

Fecha (AMB): 2005-06-02 16:43:00

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 111 PRESENTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-07-05

1. SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

ver folio 863

2.

SOLICITANTE  
(71)

Nombre:

WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison.

Nueva Jersey 07940-0874

Nacionalidad o Domicilio:

Nueva Jersey 07940-0874, EE.UU.

Lugar de Constitución: DELAWARE, EE.UU.

Teléfono

Fax

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_

3.

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA  
RODRIGUEZ

Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2

Bufete 245. Parque Central Bavaria

Teléfono 3419841 Fax 3368592

E-mail: tmcarios@etb.net.co

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número: 17,117,818 TP: 17,402

4.

INVENTOR(ES)  
(72)

Nombres: 1-Albert John MOLINARI  
2-Mark Anthony ASHWELL

(OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA)

1.- 1506 Jonathan Court, Princeton, Nueva Jersey 08540, EE.UU

Dirección: 2. 8 Heald Road, Carlisle, Massachusetts 01741, EE.UU

Nacionalidad o Domicilio: 1.- CIUDADANO DE EE.UU.,

2.- CIUDADANO DE GRAN BRETAÑA

5. PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/036290

Fecha: 02/12/2003

Publicación Internacional No. WO 2004/050631

Fecha: 17-06-2004

6. Título (54)

DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS

7.

Clasificación Internacional (51)

A61K31/473 // A61P9/10.

8. Prioridad

SI ☒ No ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EE.UU

04/12/2002

60/430.949

EE.UU

20/11/2003

10/718.461

9.

Comprobante de pago No. 05-40,054

Fecha JUNIO 02 DE 2005

**OTROS INVENTORES**

**3-Brian Hugh RIDGWAY.**

**Domicilio: 164 Willowbrook Drive, North Brunswick, Nueva Jersey 08902, EE.UU**  
**Ciudadano de EE.UU.**

**4-Amedeo Arturo FAILLI.**

**Domicilio: 14 Landing Lane, Princeton Junction, Nueva Jersey 08550, EE.UU.**  
**Ciudadano de Canadá.**

**5-William Jay MOORE.**

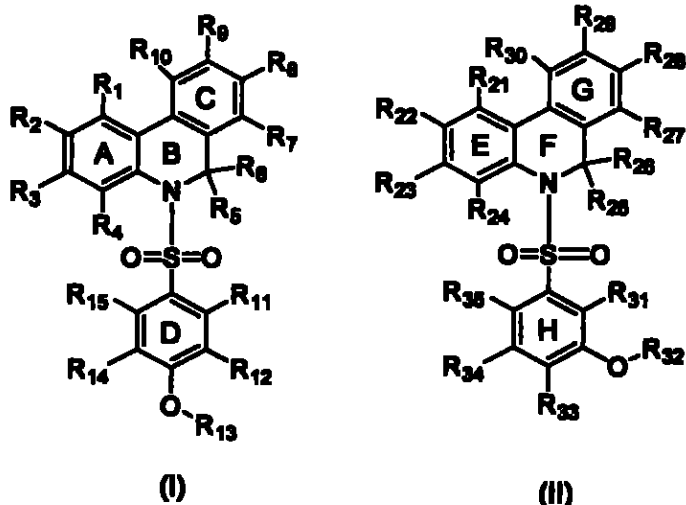
**Domicilio: 108 Fox Run Drive, Collegeville, Pennsylvania 19426, EE.UU.**  
**Ciudadano de EE.UU.**

10.

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, al fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otras (FOTOCOPIA CARATULA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL)

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

*[Handwritten signature]*

C.C. 17,117,818 TP 17,402

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05051796 00000000

Folios: 335

Fecha (MM): 2005-06-02 16:43:00

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 40,034  
FECHA : JUNIO 2 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| CARLOS TANAYO | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 38023419 | 02/06/2005 | 2,138,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. - RENTISTICO        | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 443,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

1417  
5

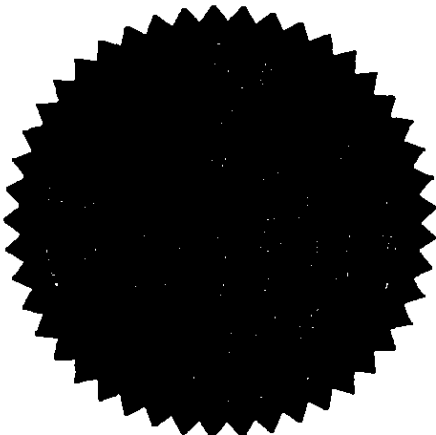
# APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by JUDITH A JOHNSTON
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp JUDITH A JOHNSTON, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 1st day of March, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200506728
9. Seal/Stamp
10. Signature

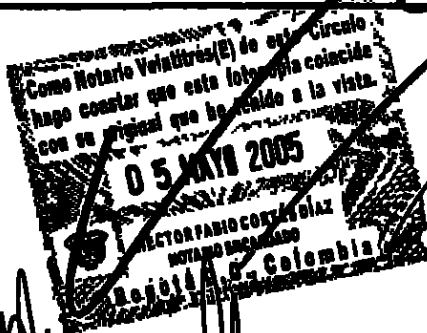


Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

LEGALIZATION  
050316091498  
16/03/2005 11:28:16

ALEJANDRO M. LIPORACE  
Matricula - 3837  
ESCRIBANO PUBLICO



DANIEL GOYTIA - PATENTS & TRADEMARKS

Power of Attorney

The undersigned (1)  
WYETH

Residing at (2)

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, US

hereby grants to DANIEL GOYTIA

residing in Buenos Aires, Argentina

full and ample power of attorney to represent him (it) and to apply to the proper national authorities, either administrative or judiciary for

Patents, Trademarks, Models, Designs and their Renewals

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes, including to file petitions, arguments oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise; to accept assignments and transfers; to apply for certified copy; to receive documents and other valuable things; to prove workings; to collect monies; to sign public and private instruments and deeds; to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings; to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever, all the rights granted by Law or emerging from it or which, may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (3)  
Day 18 Of February 2005

Wyeth

(4)

William T. King, Assistant Secretary

(1) Applicant's name - (2) Applicant's address - (3) Date - (4) Applicant's Signature

\*\*\*This document is effective as of January 26, 2005\*\*\*

Poder

El abajo firmante (1)  
WYETH

Domiciliado en (2)

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, EEUU

por el presente otorga a DANIEL GOYTIA

domiciliado en Buenos Aires, Argentina

poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de

Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los tramites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los tramites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias, solicitar testimonios, recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones, cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras publicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(3) Fecha de Notario Veintitrés (E) de este Creculo  
de  
hago constar que esta fotocopia coincide  
con su original que he tenido a la vista.

5 MAY 2005

ALEJANDRO M. LIPORACE  
Matricula 3637  
ESCRIBANO PUBLICO

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Hoy 15 de Febrero de 2005  
compareció William T. King quien conozco, quien luego de  
prestar juramento debidamente, declaró y dijo que él es Secretario  
Adjunto de Wyeth

la compañía nombrada en el documento  
que antecede, una corporación organizada conforme a las leyes  
del Estado de Delaware, USA

domiciliada en la ciudad de Madison  
Estado de Nueva Jersey, EUS

Legalmente constituida para un período de duración que aún no  
ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha  
compañía para conferir este poder y que personalmente ha  
firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder  
en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación  
firmados en Nueva York

Estado de Nueva York

Con fecha 4 de Feb. 1926 certifica que de conformidad con la  
legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son  
ciertos o verdaderos de lo cual da fe como asimismo de que el  
compareciente firmó este instrumento en su presencia.

Notary Public (Notario Público) .....

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ES:

A los días del mes de  
20 compareció  
personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes  
citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,  
declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y  
propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público) .....

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ES:

A los días del mes de  
20 compareció  
personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes  
citado,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)  
persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede,  
declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y  
propósitos que en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 15th day of February 2005  
personally came William T. King  
known to me, who being by me duly sworn did depose and say  
that he is the Assistant Secretary  
of Wyeth

the Company herein named, a Corporation  
organized under the laws of the State of Delaware, USA,  
domiciled in the City of Madison,  
State of New Jersey,

United States of America  
and legally constituted for a period of tenure not yet expired,  
furthermore that the deponent is authorized by said Company to  
confer this Power of Attorney, and that he personally has signed  
and affixed the seal of the Corporation a the foot of such power  
of attorney in the name and on behalf of the Corporation  
mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of  
Incorporation of said Corporation executed in New York,  
State of New York,

on (date) February 4, 1926,  
And hereby certifies that under the laws of said State the  
foregoing acknowledgement is a sufficient proof that the facts  
therein contained are true, which he attests, as also that the  
apparer signed this instrument in his presence.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ES:

On this day of  
20 personally appeared before me, a Notary Public, in and  
for the above mentioned county

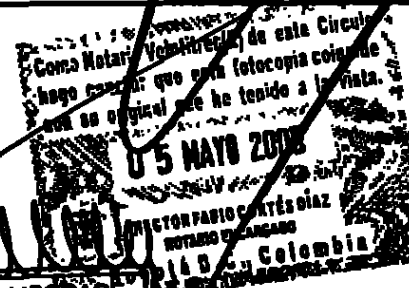
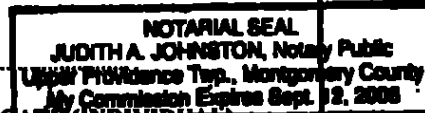
to me known, and known to me to be the person(s) described  
herein, who executed the foregoing document, and duly  
acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses  
and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

ES:

On this day of  
20 personally appeared before me, a Notary Public, in and  
for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described  
herein, who executed the foregoing document, and duly  
acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses  
and purposes therein expressed.





TRADUCCIÓN.-----

[Página 1].-----

APOSTILLA.-----

(Convención de La Haya del 05 de octubre de 1961).-----

1. País: Estados Unidos de América.-----

2. El presente documento público ha sido firmado por Judith

**A. Johnston**-----

3. en su carácter de NOTARIA PÚBLICA-----

4. lleva el sello / la estampilla de JUDITH A. JOHNSTON,

NOTARIA PÚBLICA, CONDADO DE MONTGOMERY, COMUNIDAD DE ESTADOS

DE PENNSYLVANIA [COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA]-----

ha sido CERTIFICADO-----

5. en Harrisburg, Pennsylvania-----

6. el primero de marzo de 2005-----

7. por Pedro A. Cortés, Secretario de la Comunidad de Estados

de Pennsylvania-----

8. con el número 200506728.-----

9. Sello / estampilla: [Aparece una estampilla dorada que

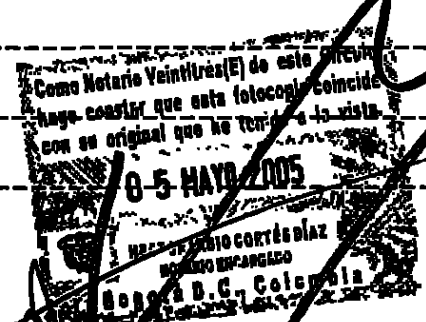
reza:] SECRETARIA DE LA COMUNIDAD DE ESTADOS DE PENNSYLVANIA.

10. Firma: [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se

lee:] Pedro A. Cortés.-----

[Página 2].-----

DANIEL GOYTIA - PATENTES Y MARCAS.-----



[Aparece un Poder redactado en dos idiomas: inglés y español].-----

Fechado (3): el 15 de febrero de 2005.-----

Wyeth.-----

(4) [Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:]  
William T. King, Secretario Asistente.-----

(1) Nombre del solicitante; (2) Domicilio del solicitante;  
(3) Fecha; (4) Firma del solicitante.-----

\*\*\*La vigencia del presente documento es retroactiva al 26 de  
enero de 2004\*\*\*.-----

[Página 3].-----

[Aparece una Certificación Notarial redactada en dos idiomas:  
inglés y español].-----

[Al pie de la certificación notarial se lee:]-----

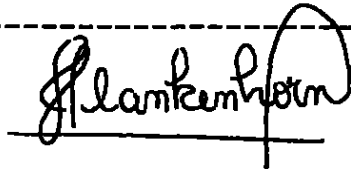
Notario Público [Aparece una firma ilegible y a su derecha un  
sello que reza:] SELLO NOTARIAL - JUDITH A. JOHNSTON, Notaria  
Pública - Upper Providence Twp., Condado de Montgomery. Mi  
mandato concluye el 12 de septiembre de 2006.-----

[Aparece debajo un sello en relieve que reza:] JUDITH A.  
JOHNSTON - NOTARIA PÚBLICA, COMUNIDAD DE ESTADOS DE  
PENNSYLVANIA.-----

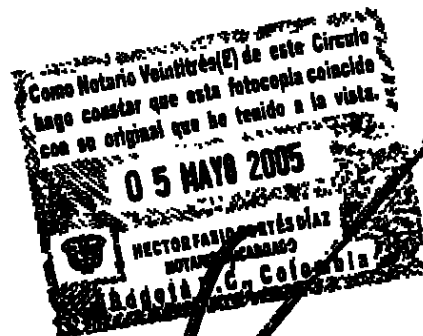
Es traducción fiel al idioma español de la parte pertinente  
del documento original redactado en idioma inglés y otro, que

*[Handwritten signature]*  
Como Notario Veintitrés (23) de este Circuito  
hago constar que esta fotocopia coincide  
con el original que he tenido a la vista.  
05 MAYO 2005  
ALEJANDRO M. LIPOSA  
Matrícula 3837  
ESCRIBANO PÚBLICO  
ALEJANDRO M. LIPOSA  
MATRÍCULA 3837  
ESCRIBANO PÚBLICO  
BOGOTÁ D.C. Colombia

adjunto a la presente, y al cual me remito en la Ciudad de  
Buenos Aires, a los diez días del mes de marzo del año dos  
mil cinco.-----

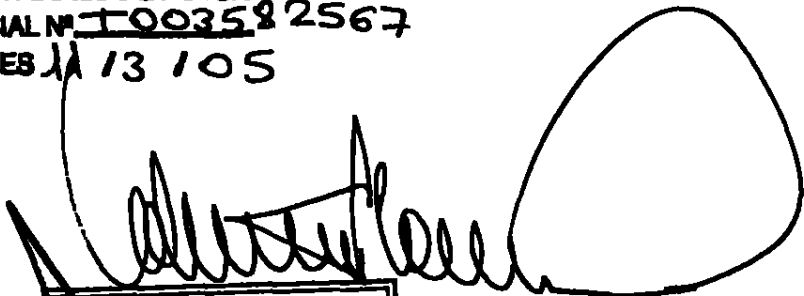


Salvo



ALEJANDRO M  
Metrícula  
ESCRIBANO

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-  
CION NOTARIAL N° T003582567  
BUENOS AIRES 11/13/05

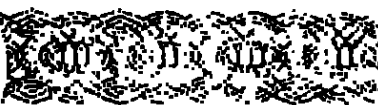


ALEJANDRO M. LIPORACE  
Metrícula 3837  
ESCRIBANO PUBLICO

05 MAR 2006  
Cada Notario habilitado por el Poder Judicial de la Nación debe renovar su habilitación por un período de tres años.  
El presente sello es válido para la renovación de la habilitación.  
El sello es válido para la renovación de la habilitación.  
El sello es válido para la renovación de la habilitación.



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES



T 003582567

Buenos Aires, 11 de Marzo de 2005.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Seis.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento original cuyas fotocopias se certifican se encuentra redactado en idioma extranjero con su correspondiente traducción al español y consiste en un PODER.-

ALEJANDRO M. LIPORACE  
Matricula 3837  
ESCRIBANO PUBLICO

Como Notario, certifico(E) de este Circulo  
hago constar que esta fotocopia coincide  
con el original que he tenido a la vista.  
05 MAYO 2005  
DIRECTOR PABLO PORTÉS DIAZ  
NOTARIO DELEGADO  
Bogotá D.C., Colombia



**LEGALIZACION**  
LEY 404



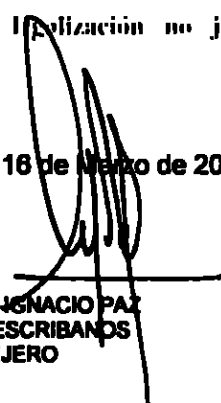
L. 006417885

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de La Republica Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050316091498/C**

La presente Legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, **Miércoles 16 de Marzo de 2005**



  
ESC. ALBERTO IGNACIO PAZ  
COLEGIO DE ESCRIBANOS  
CONSEJERO

Como Notario Veintitrés de este Circuito  
hago constar que esta fotocopia coincide  
con su original que he tenido a la vista.

**26 ABR. 2005**

**WILLY VÁLEK MORA**  
NOTARIO VEINTITRÉS  
Bogotá D.C., Colombia



APOSTILLE

(Convention de La Haya du 5 octobre 1961)

1. PAIS \_\_\_\_\_ ARGENTINA \_\_\_\_\_

El presente documento público

2. Ha sido firmado por \_\_\_\_\_ ROBERTO D. PEREZ \_\_\_\_\_

3. Quien actúa en calidad de \_\_\_\_\_ (Cónsul) \_\_\_\_\_

4. Lleva el sello/límbro de \_\_\_\_\_ (Circulo de Escribanos)  
\_\_\_\_\_ (CMB - BS AS) \_\_\_\_\_

5. En \_\_\_\_\_ BUENOS AIRES \_\_\_\_\_ 6. El día \_\_\_\_\_ 17 MAR 2005 \_\_\_\_\_

7. Por \_\_\_\_\_ UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES  
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO  
INTERNACIONAL Y CULTO \_\_\_\_\_

8. Bajo el Número: 52082

9. Sello/Timbre: 734

Dn. ROBERTO DANIEL PEREZ  
Unidad de Coordinación Legalizaciones  
Ministerio de Relaciones Exteriores  
Comercio Internacional y Culto

10. Firma

Como Notario Veintitres de este Circulo  
hago constar que esta fotocopia coincide  
con su original que he tenido a la vista.

26 ABR. 2005

WILLY VALENZUELA  
NOTARIO VEINTITRES



AGTUACION NOTARIAL  
LEY 404



N 004563812

CICSA - LEY 404 003A  
LEGALIZACION  
050316091497  
16/03/2005 11:29:18

**FOLIO 281.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NUMERO CIENTO TREINTA Y SIETE.-** En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a once de marzo de dos mil cinco, ante mi, Escribano Autorizante, **COMPARECE** el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, mayor de edad, casado, Libreta de Enrolamiento número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N. Alem 449, 3° piso, de esta Ciudad.- El compareciente es persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura del día de la fecha pasada ante mi, al folio 276 del Protocolo de este mismo Registro, se protocolizó un Poder otorgado por WYETH, con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, EEUU, a su favor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de **"CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS"** y/o Carlos Orlando Maya Rodriguez y/o Gustavo Calderon Rosero y/o Carmen Graciela Florez y/o Clara Cortes Charry y/o Mayerling Rocío Castelblanco S., con domicilio en Carrera 13A N° 28-38, Buffette 245, Manzana 02, Parque Central Bavaria, Bogotá, COLOMBIA, para actuar en dicho país con las siguientes facultades: "... poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda, sean estas administrativas y/o judiciales, la obtención de **"PATENTES, MARCAS, MODELOS, DISEÑOS Y SUS RENOVACIONES"**, y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios, recibir documentos y otros

Como Notario Verificador de Copias  
hago constar que esta fotocopia coincide  
con el original que he tenido a la vista.  
0-5-MAYO-2005  
NORON FABIO CORTÉS DIAZ  
NOTARIO ENCARGADO

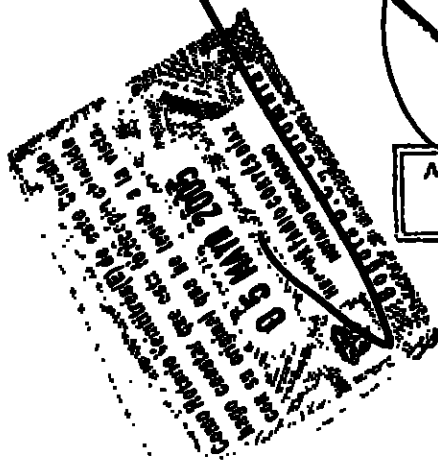




N 004563812

COLEGIO  
ESCRIBANOS  
de la CIUDA  
DE BUENOS A

valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue...".- LO TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó, por ante mí, doy fe.- "SIGUE UNA FIRMA".- Esta mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 281 del Protocolo del Registro 1331, a mi cargo. PARA LOS APODERADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial número N 004563812 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento, doy fe.-



ALEJANDRO M. LIPORACE  
Matrícula 3537  
ESCRIBANO PUBLICO

26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

DE  
OS  
de  
RES



**LEGALIZACION**  
LEY 404



L 006417786

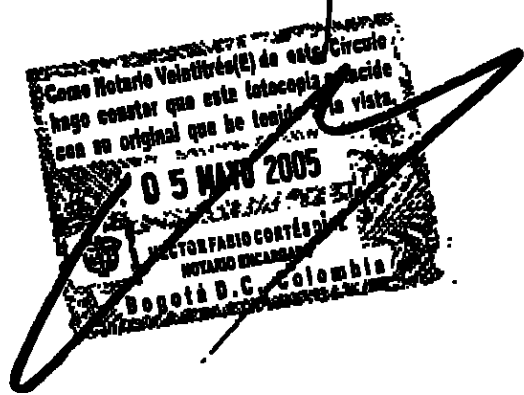
EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050316091497/C**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, **Miércoles 16 de Marzo de 2005**



ESC. ALBERTO IGNACIO PAZ  
COLEGIO DE ESCRIBANOS  
CONSEJERO



1. PAIS (Convention de la Haye de 1961)  
 ARGENTINA

2. Ha sido firmado por: ARGENTINA

3. Quien actúa en calidad de: ARGENTINA

4. Lleva el sello/llambrada de: ARGENTINA

5. En: BUENOS AIRES

6. El día: 17 MAR 2005

7. Por: UNIDAD DE COORDINACION LEGISLATIVA

8. MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

9. Bajas el número: 153091

10. Firma: [Signature]

11. Sello: [Stamp]

05 MAR 2005  
 MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
 CONVENIO DE LA HAYA DE 1961

## DIHIDROFENANTRIDINOSULFONAMIDAS SUSTITUIDAS

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con ligandos para el receptor de estrógeno (RE) y se relaciona específicamente con dihidrofenantridinosulfonamidas útiles para el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, diabetes tipo II, y enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

La capacidad de los ligandos para el receptor de estrógeno para inhibir la expresión del gene inflamatorio que produce una reducción de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias ofrece un medio para tratar el componente inflamatorio de las enfermedades como aterosclerosis, infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis. Otras indicaciones terapéuticas potenciales para este tipo de moléculas incluyen diabetes tipo II (Cefalu, *J Womens Health & Gender-based Med.*, 2001, 10, 241 & Yuan et al., *Science*, 2001, 293, 1673), osteoartritis (Pelletier et al., *Arthr. & Rheum.*, 2001, 44:1237 y Felson et al., *Curr Opinion Rheum*, 1998, 10, 269) asma (Chin-Chi Lin et.al., *Immunol. Lett.*, 2000, 73, 57), enfermedad de Alzheimer (Roth, A. et. al.,; *J. Neurosci. Res.*, ✓

1999, 57, 399) y enfermedades eautoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Un componente común de estas condiciones inflamatorias crónicas es la infiltración de leucocitos polimorfonucleares y monocitos en el sitio de la lesión a través de la expresión aumentada de citocinas y moléculas de adhesión responsables de su reclutamiento. La sobreproducción de la citocina interleucina (IL-6) ha sido asociada con estados de inflamación crónica (Bauer M. A., Herrmann F., *Ann. Hematol.*, 1991, 62, 203). La síntesis del gene de IL-6 es inducida por el factor de transcripción, el factor nuclear  $\kappa$ B (FN- $\kappa$ B). La interferencia en este paso en el proceso inflamatorio puede regular eficazmente el proceso proliferativo controlado que ocurre en estas condiciones crónicas.

En las células endoteliales,  $17\beta$ -estradiol (E2) inhibe la actividad del informante del NF- $\kappa$ B inducida por IL- $1\beta$  y la expresión de IL-6 en una forma que depende del RE (Kurebayashi S. et. al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1997, 60, 11). Esto se correlaciona con la acción antiinflamatoria de E2 in vivo como se confirma en diferentes modelos de animales de inflamación. En los modelos de aterosclerosis, se demostró que E2 protege la integridad y la función de las células endoteliales y que reduce la adhesión de los leucocitos y la acumulación íntima (Adams, M. R. et al., *Arterio.*, 1990, 1051, Sullivan, T. R. et al. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2482, Nathan, L. et. al., *Circ. Res.*, 1999, 85, 377). También se han demostrado efectos similares del estrógeno sobre la pared

vascular en modelos de animales de infarto de miocardio (Delyani, J. A. et al., *J. Molec. Cell. Cardiol.*, 1996, 28, 1001) e insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha demostrado clínicamente que la terapia de reemplazo de estrógeno (TRE) reduce el riesgo de mortalidad en pacientes con ICC (Reis et. al., *J. Am. Coll. Cardio.*, 2000, 36, 529) e IM (Grodstein, F. et. al., *Ann. Int. Med.*, 2000, 133, 933, Alexander et. al., *J. Am. Coll. Cardio.*, 2001, 38, 1 y Grodstein F. et. al., *Ann. Int. Med.*, 2001, 135,1). En la TRE, los estudios clínicos demostraron una influencia de E2 sobre la reducción en la producción de  $\beta$ -amiloide 1-42 (A $\beta$ 42), un péptido central para la formación de placas seniles en la enfermedad de Alzheimer (Schonknecht, P. et. al., *Neurosci. Lett.*, 2001, 307, 122).

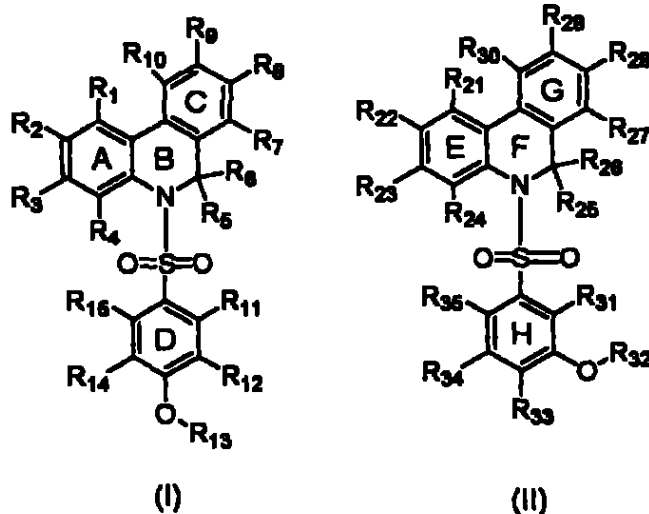
Sin embargo, 17- $\beta$ -estradiol también estimula fuertemente la expresión de creatina cinasa. Por lo tanto, en la TRE se han demostrado algunos efectos colaterales potenciales, por ejemplo un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares en el primer año de uso (Hulley, S. et. al., *J. Am. Med. Assoc.*, 1998, 280, 605) así como efectos proliferativos sobre el tejido uterino y mamario.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona dihidrofenantridinosulfonamidas sustituidas representadas por las fórmulas generales (I) y (II) que son útiles para el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca

congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, diabetes tipo II, y enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide. .

Esta invención proporciona compuestos novedosos de las fórmulas (I) y (II) que tienen la estructura



en donde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$ , y  $R_{16}$  son cada uno independientemente, hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}^-$ , heteroaril- $R_{16}^-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}^-$ ,  $R_{17}-X-R_{16}^-$ ,  $HS-R_{16}^-$ ,  $R_{17}-S(O)-$ ,  $R_{17}-S(O)_2-$ ,  $R_{17}-SO_3-$ ,  $R_{17}-S(O)_2NR-$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-NR-C(NH_2)=NR$ , ciano, nitro, halógeno,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ ,  $-C(O)R$ ,  $-C(R)=N-OR$ ,  $-C(NH_2)=NR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-OC(O)R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o se toman junto con  $R_{p+1}$  o  $R_{p-1}$  unidos con un grupo  $-alquileno-$ , o  $-X-alquileno-$ ;

$R_5$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}^-$ , heteroaril- $R_{16}^-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}^-$ ,  $R_{17}-X-R_{16}^-$ ,  $HS-R_{16}^-$ ,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_5$  puede tomarse junto con  $R_6$  o  $R_7$  y unirse con un grupo  $-alquileno-$  o  $-X-alquileno-$ ;

$R_6$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}^-$ , heteroaril- $R_{16}^-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}^-$ ,  $R_{17}-X-R_{16}^-$ ,

HS-R<sub>16</sub>-, -CR(O), -CO<sub>2</sub>R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>; o R<sub>6</sub> puede tomarse junto con R<sub>5</sub> o R<sub>7</sub> y unirse con un grupo -alquilenos- o -X-alquilenos-;

R<sub>13</sub> es R, R<sub>17</sub>-X-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>3</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, o D-glucuronidato;

R<sub>16</sub> es -alquilenos-, -cicloalquilenos-, -alquilenos-X-alquilenos-, -alquilenos-X-cicloalquilenos-, -cicloalquilenos-X-alquilenos-, o -cicloalquilenos-X-cicloalquilenos-;

R<sub>17</sub> es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, alquenoil-X-alquilenos-, cicloalquenoil-X-alquilenos-, o perfluoroalquilo;

R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidrox-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, formilo, acilo, alcoxycarbonilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; o cuando un átomo contiene dos grupos R, los grupos R pueden tomarse juntos ligados con un grupo -alquilenos-;

X es O, -NR-, -S(O)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;

m es 0, 1, o 2;

p es 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, o 14;

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, y R<sub>35</sub> son, independientemente, hidrógeno, R<sub>17</sub>, monofluoroalquilo, monofluoroalqueno, aril-R<sub>16</sub>-, heteroarilo-R<sub>16</sub>-, hidroxialquilo, HO-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, HS-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, R<sub>17</sub>-SO<sub>3</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR-, -N(R)<sub>2</sub>, -NR-C(NH<sub>2</sub>)-NR, ciano, nitro, halógeno, -OR, -SR, -SO<sub>3</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R,



$-C(R)=N-OR$ ,  $-C(NH_2)=NR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-OC(O)R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o se toman juntos con  $R_{q+1}$  o  $R_{q-1}$  unido con un grupo  $-alquilen-$ , o  $-Y-alquilen-$ ;

$R_{25}$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$ , heteroaril- $R_{16}-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}-$ ,  $R_{17}-Y-R_{16}-$ ,  $HS-R_{16}-$ ,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_{25}$  puede tomarse junto con  $R_{26}$  o  $R_{27}$  y ligarse con un grupo  $-alquilen-$  o  $-Y-alquilen-$ ;  $R_{26}$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$ , heteroaril- $R_{16}-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}-$ ,  $R_{17}-Y-R_{16}-$ ,  $HS-R_{16}-$ ,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_{26}$  puede tomarse junto con  $R_{25}$  o  $R_{27}$  y unirse con un grupo  $-alquilen-$  o  $-Y-alquilen-$ ;  $R_{32}$  es  $R$ ,  $R_{17}-Y-R_{16}-$ ,  $R_{17}-S(O)-$ ,  $R_{17}-S(O)_2-$ ,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ , o D-glucuronidata;

$Y$  es  $O$ ,  $-NR-$ ,  $-S(O)_n-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-OC(O)-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-NRC(O)-$ , o  $-C(O)NR-$ ;

$n$  es 0, 1, o 2;

$q$  es 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, o 34;

El término "alquilo", empleado solo, se define aquí, a menos que se diga lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena recta (de  $C_1-C_{20}$ ) o de cadena ramificada (de  $C_3-C_{20}$ ). Ejemplos de grupos hidrocarburo saturado incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Se prefiere que los grupos alquilo de cadena recta tengan de 1 a 6 átomos de carbono, y que grupos alquilo ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquenilo", empleado solo, se define, salvo que se diga lo contrario, como un grupo hidrocarburo monovalente de cadena recta (de  $C_2-C_{20}$ ) o de cadena ramificada (de  $C_3-C_{20}$ ) que contiene al menos un enlace doble. Esos grupos alquenilo de hidrocarburo pueden ser mono o poliinsaturados, y pueden existir en configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Ejemplos de grupos alquenilo de hidrocarburo mono o poliinsaturados incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como vinilo, 2-propenilo, isopropenilo, crotilo, 2-isopentenilo, butadienilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo) y homólogos superiores, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alquenilo de cadena recta tengan de 2 a 7 átomos de carbono, y que los grupos alquenilo ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquinilo" empleado solo, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo monovalente de cadena recta (de  $C_2-C_{20}$ ) o de cadena ramificada (de  $C_3-C_{20}$ ) que contiene al menos un enlace triple. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como etinilo, 1-propinilo, 1-(2-propinilo), 3-butinilo, y homólogos superiores, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alquinilo de cadena recta tengan de 2 a 7 átomos de carbono, y que los grupos alquinilo ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquilenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define, aquí, a menos que se indique lo contrario,

como un grupo hidrocarburo bivalente de cadena recta (de  $C_1$ - $C_{20}$ ) o de cadena ramificada (de  $C_2$ - $C_{20}$ ) derivado de un alcano; o un grupo hidrocarburo bivalente de cadena recta o de cadena ramificada (de  $C_2$ - $C_{20}$ ) derivado de un alqueno. Esos grupos alquilenos de hidrocarburo pueden ser totalmente saturados, o mono o poliinsaturados y pueden existir en las configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Ejemplos de grupos alquilenos de hidrocarburo saturados e insaturados incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos bivalentes tales como  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH=CH-$ , vinilideno, y homólogos superiores, y isómeros y similares. Las cadenas de alquilenos preferidas tienen de 2 a 7 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente, o espiro de 3 a 10 átomos de carbono, en donde los átomos de carbono están ubicados dentro o fuera del sistema del anillo. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo cicloalquilo pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, y homólogos, isómeros y similares.

El término "cicloalquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo insaturado monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente, o espiro de 3 a 10 átomos de carbono que contiene al menos un enlace doble, en donde los átomos de carbono están ubicados dentro o fuera del sistema del anillo. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo cicloalquenilo pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como ciclopropenilo, ciclopropenilmetilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilmetilo, ciclohexeniletilo, cicloheptenilo, norbornenilo, y homólogos, isómeros, y similares.

El término "cicloalquileno", empleado solo, se define aquí a menos que se indique lo contrario, como un grupo bivalente de 3 a 10 átomos de carbono derivado de un hidrocarburo, monocíclico,, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente o espiro. Esos grupos cicloalquileno de hidrocarburo pueden ser totalmente saturados, o mono o poliinsaturados y pueden existir en las configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo cicloalquileno pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos cicloalquileno de hidrocarburo saturado e insaturado incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos bivalentes tales como ciclopropileno, ciclopentileno, ciclohexileno, ciclohexenileno, trans-

decahidronaftalenileno, espiro[3.3]heptenileno, y homólogos superiores, isómeros y similares.

Los términos "halo" o "halógeno" empleados solos o en combinación con otros términos, se definen aquí, a menos que se indique lo contrario, como un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "monofluoroalquilo" empleado solo, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena recta (de  $C_1$ - $C_{10}$ ) o de cadena ramificada (de  $C_3$ - $C_{10}$ ) que contiene solamente un átomo de flúor. Ejemplos de grupos monofluoroalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2F$ , y homólogos superiores, isómeros y similares. Las longitudes de cadena preferidas son de 1 a 6 átomos de carbono para las cadenas rectas y de 3 a 8 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

El término "monofluoroalqueno", empleado solo se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo insaturado monovalente de cadena recta (de  $C_2$ - $C_{10}$ ) o de cadena ramificada (de  $C_3$ - $C_{10}$ ), que contiene solamente un átomo de flúor y al menos un enlace doble. Ejemplos de grupos monofluoroalqueno incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-CH=CH_2F$ ,  $-CH_2CH=CH_2F$ ,  $-CH=CHCH_2F$ ,  $-C(CH_3)=CHF$  y homólogos superiores, isómeros y similares. Las longitudes de cadena preferidas son de 2 a 7 átomos de carbono para las cadenas rectas y de 3 a 8 átomos de carbono para las cadenas ramificadas.

El término "perfluoroalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo saturado monovalente de cadena recta (de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o de cadena ramificada (de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) que contiene dos o más átomos de flúor. Ejemplos de grupos perfluoroalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, and -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y homólogos, isómeros y similares. Las longitudes de cadena preferidas son de 1 a 7 átomos de carbono para cadenas rectas y de 3 a 8 átomos de carbono para cadenas ramificadas.

El término "arilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo carboxílico aromático de 5 a 20 átomos de carbono, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o varios anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados juntos o unidos covalentemente. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo arilo pueden estar unidas covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos arilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, bifenilo, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo, acenaftilenilo y similares. Se prefiere que el grupo arilo contenga de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "arilalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos se define aquí, a menos que se indique lo

contrario, como un grupo arilo, definido anteriormente aquí, sustituido adecuadamente en una posición del anillo abierto con un grupo alquilo en donde la cadena de alquilo es un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta (de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o de cadena ramificada (de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>). Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo, y homólogos, isómeros y similares.

El término "heteroarilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un sistema de anillo heterocíclico aromático de 5 a 20 átomos, que pueden ser un solo anillo (monocíclico) o varios anillos (bicíclico, hasta tres anillos) fusionados juntos o unidos covalentemente. Los anillos pueden contener de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan de nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), en donde el átomo de nitrógeno o azufre optativamente se oxidan, o el átomo de nitrógeno optativamente se sustituye o se cuaterniza. Todas las posiciones del anillo adecuadas del grupo heteroarilo pueden unirse covalentemente a la estructura química definida. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, en forma no taxativa, heterociclos tales como furano, tiofeno, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, imidazol, N-metilimidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1H-1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1-metil-1,3,4-triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol,

benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, dibenzo[b,d]furano, dibenzo[b,d]tiofeno, bencimidazol, N-metilbencimidazol, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, pirina, pteridina, 9H-carbazol,  $\beta$ -carbolina y similares.

El término "heteroarilalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo heteroarilo, definido anteriormente aquí, sustituido adecuadamente en cualquier posición del anillo abierto con un grupo alquilo, en donde la cadena de alquilo es un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta (de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o de cadena ramificada (de C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>). Ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como furanilmetilo, tieniletilo, indolilmetilo, y similares.

Los grupos químicos heteroarilo, definidos anteriormente aquí, también incluyen anillos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados. Ejemplos de grupos heteroarilo saturados o parcialmente saturados incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como azetidilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobezoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirrazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo,



dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, dihidro-1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y similares.

El término "acilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un alquilo, un grupo arilalquilo, hetaroarilalquilo, hidrocarburo monovalente de cadena recta (de  $C_2-C_{10}$ ), o de cadena ramificada (de  $C_4-C_{11}$ ); en donde el átomo de carbono, unido covalentemente a la estructura química definida, se oxida hacia el estado de oxidación de carbonilo. Esos grupos hidrocarburo pueden ser mono o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones de E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones de E y Z posibles. Ejemplos de grupos acilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como acetilo, propionilo, butirilo, 3,3-dimetilbutirilo, trifluoroacetilo, pivaloilo, hexanoilo, hexenoilo, decanoilo, benzoilo, nicotinilo, isonicotinilo, y homólogos, isómeros, y similares.

El término "hidroxialquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo de cadena recta (de  $C_1-C_{10}$ ), sustituido en el extremo con un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen grupos químicos tales como  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ , y homólogos superiores.

El término "alcoxi" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un hidrocarburo de cadena recta (de  $C_1-C_{10}$ ) o de cadena

ramificada (de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) enlazado en forma covalente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metoxi, etoxi, isopropoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, decanoxi, y homólogo, isómeros y similares.

Los términos "ariloxi" o "heteroariloxi" empleados solos o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, son grupos arilo o heteroarilo, definidos anteriormente aquí, que además están enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos ariloxi o heteroariloxi incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-, 4-piridilo-O-, y homólogos, isómeros y similares.

El término "carbonilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, salvo que se indique lo contrario, como un grupo de un carbono bivalente que además está enlazado a un átomo de oxígeno con un enlace doble. Un ejemplo es



El término "alcoxicarbonilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo alcoxi, definido aquí anteriormente, que además está enlazado a un grupo carbonilo para formar un grupo éster. Ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-

butoxicarbonilo, decanoxicarbonilo y homólogos, isómeros y similares.

El término "alquiltio" empleado solo o en combinación con otros términos se define aquí, a menos que se indique lo contrario, como un grupo hidrocarburo de cadena recta (de  $C_1-C_{10}$ ) o de cadena ramificado (de  $C_3-C_{10}$ ) enlazado en forma covalente a un átomo de azufre. Ejemplos de grupos alquiltio incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como metiltio, etiltio, isopropiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, decaniltio, y homólogos, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alquiltio de cadena recta tengan de 1 a 6 átomos de carbono y que los grupos alquiltio ramificados tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "ariltio" o "hetaroariltio" empleados solos o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario, son grupos arilo o heteroarilo, definidos anteriormente, que además están unidos en forma covalente a un átomo de azufre. Ejemplos de grupos ariltio o heteroariltio incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $C_6H_5S-$ , 4-piridilo-S-, y homólogos, isómeros y similares.

Los términos "alcoxialquilo" o "alquiltioalquilo", empleados o en combinación con otros términos, son un grupo alcoxi o alquiltio, definidos aquí, que además están enlazados en forma covalente a un hidrocarburo de cadena recta (de  $C_1-C_{10}$ ) no sustituido o de cadena ramificada (de  $C_2-C_{10}$ ) no sustituido. Ejemplos de grupos alcoxialquilo o alquiltioalquilo incluyen,

en forma no taxativa, grupos químicos tales como metoximetilo, metiltioetilo, etiltioetilo, isopropiltiométilo, sec-butiltioetilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , y homólogos, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos alcoxialquilo o alquiltioalquilo de cadena recta tengan de 1 a 6 átomos de carbono, y que los grupos alcoxialquilo o alquiltioalquilo de cadena ramificada tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

Los términos "ariloxialquilo", "heteroariloxialquilo", "ariltioalquilo" o "heteroariltioalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, son grupos ariloxi, heteroariloxi, ariltio o heteroariltio, definidos anteriormente, que además están enlazados en forma covalente a un hidrocarburo de cadena recta (de  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) no sustituido o de cadena ramificada (de  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ) no sustituido. Ejemplos de grupos ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ , 4-piridil-O- $\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}_2-$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{SCH}(\text{CH}_3)-$ , 4-piridil-S- $\text{CH}_2\text{CH}_2-$  y homólogos, isómeros y similares. Se prefiere que los grupos ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo tengan de 1 a 6 átomos de carbono, y que los grupos ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, o heteroariltioalquilo tengan de 3 a 8 átomos de carbono.

El término "alquilamino" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo con un grupo alquilo, en donde el grupo alquilo es un

grupo alquilo de cadena recta (de  $C_1-C_6$ ) no sustituida definido aquí anteriormente o un grupo cicloalquilo (de  $C_3-C_6$ ) no sustituido definido anteriormente. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-NH(CH_3)$ ,  $-NH(CH_2CH_3)$ ,  $-NH$ -ciclopentilo y homólogos y similares.

El término "dialquilamino" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo con dos grupos alquilo independientes, en donde los grupos alquilo son grupos alquilo de cadena recta (de  $C_1-C_6$ ) no sustituido definidos anteriormente o grupos cicloalquilo (de  $C_3-C_6$ ) no sustituidos definidos anteriormente aquí. Dos grupos pueden unirse para formar un grupo -alquileno- (de  $C_1-C_6$ ) no sustituido. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-NCH_3(CH_2CH_3)$ ,  $-N$  , y homólogos y similares.

El término "alquilaminoalquilo" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo alquilamino, definido anteriormente aquí, que además está enlazado en forma covalente a un grupo alquilo de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-CH_2NH(CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ , y homólogos, y similares.

El término "dialquilamino" empleado solo o en combinación con otros términos, o a menos que se indique lo contrario, es un grupo dialquilamino, definido anteriormente aquí, que además está enlazado en forma covalente a un grupo alquilo de cadena recta de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilaminoalquilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , y homólogos y similares.

Los términos "alquilaminocarbonilo" o "dialquilaminocarbonilo", empleados solos, o a menos que se indique lo contrario, son grupos alquilamino o dialquilamino, definidos anteriormente aquí, que además están enlazados en forma covalente a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo incluyen, en forma no taxativa, grupos químicos tales como  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , y homólogos y similares.

Cada uno de los términos precedentes (por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo) incluye formas no sustituidas, monosustituidas y polisustituidas del radical o grupo indicado. Los sustituyentes para cada tipo de grupo se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alqueno, cicloalqueno, la porción de alquilo de los anillos de arilalquilo y heteroarilalquilo, heterocíclico saturado o parcialmente saturado y grupos acilo o carbonilo, empleados solos o en

combinación con otros términos, se seleccionan del grupo formado por  $-R'$ ,  $OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , halo, trifluorometilo, trifluorometoxi,  $-OC(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''CO_2R'$ ,  $-NR'C(O)NR'R''$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ , ciano, y nitro; en donde  $R'$  o  $R''$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, grupos alquilo (de  $C_1-C_6$ ) no sustituido, cicloalquilo (de  $C_3-C_7$ ) no sustituido, arilo, aril-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), ariloxi-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), ariltio-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), heteroarilo, heteroaril-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), heteroariloxi-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), o heteroariltio-alquilo (de  $C_1-C_3$ ); o si optativamente se toman juntos pueden unirse a un grupo -alquilen- para formar un anillo.

Los grupos arilo o heteroarilo, empleados solos o en combinación con otros términos, pueden ser optativamente mono, di o trisustituidos con sustituyentes que se seleccionan del grupo formado por  $-R'$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ , -alcoxialquilo, alcoxialquiloxi, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi,  $-NR'R''$ , alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, hidroxialquilo,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-C(O)NR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''CO_2R'$ ,  $-NR'C(O)NR'R''$ ,  $-NH-C(NH_2)=NH$ ,  $-NR'C(NH_2)=NH$ ,  $-NH-C(NH_2)=NR'$ ,  $-S(O)R'$ , y  $-S(O)_2R'$ ; en donde  $R'$  o  $R''$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, grupos alquilo (de  $C_1-C_6$ ), cicloalquilo (de  $C_3-C_7$ ), arilo, aril-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), ariloxi-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), ariltio-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), heteroarilo, heteroaril-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), heteroariloxi-alquilo (de  $C_1-C_3$ ), o heteroariltio-alquilo (de  $C_1-C_3$ ); o si se

toman juntos pueden unirse a un grupo -alquilen- para formar un anillo.

Una prodroga se define como un compuesto que puede convertirse in vivo mediante el metabolismo enzimático o no enzimático in vivo (por ejemplo hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II); en donde  $R_{13}$  o  $R_{32}$ , respectivamente es un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo asimétrico, y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, que por lo tanto pueden dar origen a isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros. Si bien se muestra con respecto a la composición estereoquímica de la Fórmula (I) o (II), la presente invención incluye esos isómeros ópticos (enantiómeros) y diastereómeros (isómeros geométricos); así como estereoisómeros R y S racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos conocidos para los expertos en el arte, e incluyen, en forma no taxativa, la formación de sales diasteroméricas, la resolución cinética, y la síntesis asimétrica. Se entiende también que esta invención abarca todos los regioisómeros posibles, y mezclas de ellos, que pueden obtenerse en forma pura mediante procedimientos de separación comunes conocidos para los expertos en el arte e incluyen, en forma no taxativa, cromatografía de columna, cromatografía de capa delgada, y cromatografía de líquidos de alto rendimiento.



Los compuestos de la presente invención pueden contener isótopos de átomos con fines de diagnóstico, terapéuticos, o metabólicos. Esos isótopos pueden o ser o no radioactivos.

Los compuestos de esta invención incluyen racematos, enantiómeros, isómeros geométricos, o prodrogas de los compuestos que muestran las fórmulas (I) o (II).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II) con un grupo ácido pueden formarse a partir de bases orgánicas o inorgánicas. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales de metales, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de sodio, potasio o magnesio; o sales con amoníaco o una amina orgánica, tales como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialquilamina inferior, por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil-diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina o una mono, di o trihidroxi-alkilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Además se pueden formar sales internas. En forma similar, cuando un compuesto de la presente invención contiene un grupo básico, se pueden formar sales a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo se pueden formar sales a partir de ácidos acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico,

bencenosulfónico, toluenosulfónico, alcanforsulfónico, y ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos similares.

Como se utiliza de acuerdo con esta invención, el término "que proporciona" con respecto a un compuesto o una sustancia abarcada por esta invención, significa administrar directamente ese compuesto o sustancia, o administrar una prodroga, un derivado, o un análogo que forma la cantidad eficaz del compuesto o la sustancia dentro del cuerpo. Esta invención también incluye proporcionar los compuestos de esta invención para tratar los estados de enfermedad que se revelan aquí que los compuestos son útiles para tratar.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en donde:

(A) el compuesto es de la fórmula (II),

en donde los sustituyentes restantes son los definidos anteriormente.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos de (A) en donde:

(B)  $R_{32}$  es hidrógeno,

en donde los sustituyentes restantes son los definidos anteriormente.

Los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos de (B) en donde:

(C)  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ , y  $R_{35}$  son cada uno independientemente hidrógeno,  $R_{17}$ , aril- $R_{16}$ ,  $R_{17}$ -Y- $R_{16}$ -, hidroxialquilo,  $HO-R_{15}$ -, halógeno, -OR, -COR, o  $-CO_2R$ ;

$R_{25}$  y  $R_{26}$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $R_{17}$ ;

$R_{16}$  es -alquilen-;

$R_{17}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

R es hidrógeno o alquilo;

en donde los sustituyentes restantes son lo definido anteriormente.

Los compuestos más preferidos de esta invención incluyen aquellos en donde:

(D) el compuesto tiene la fórmula (I),

en donde los sustituyentes restantes son los definidos anteriormente.

Los compuestos más preferidos de esta invención incluyen aquellos de (D) en donde:

(E)  $R_{13}$  es hidrógeno,

en donde los sustituyentes restantes son lo definido anteriormente.

Los compuestos más preferidos de esta invención incluyen aquellos de (E) en donde:

(F)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$ , y  $R_{15}$  son cada uno independientemente, hidrógeno,  $R_{17}$ , aril- $R_{16}$ -,  $R_{17}$ -X- $R_{16}$ -, hidroxialquilo, HO- $R_{16}$ -, halógeno, -OR, -COR, o -CO<sub>2</sub>R;

$R_5$ , y  $R_6$ , son cada uno independientemente, hidrógeno o  $R_{17}$ ;

$R_{16}$  es -alquilen-;

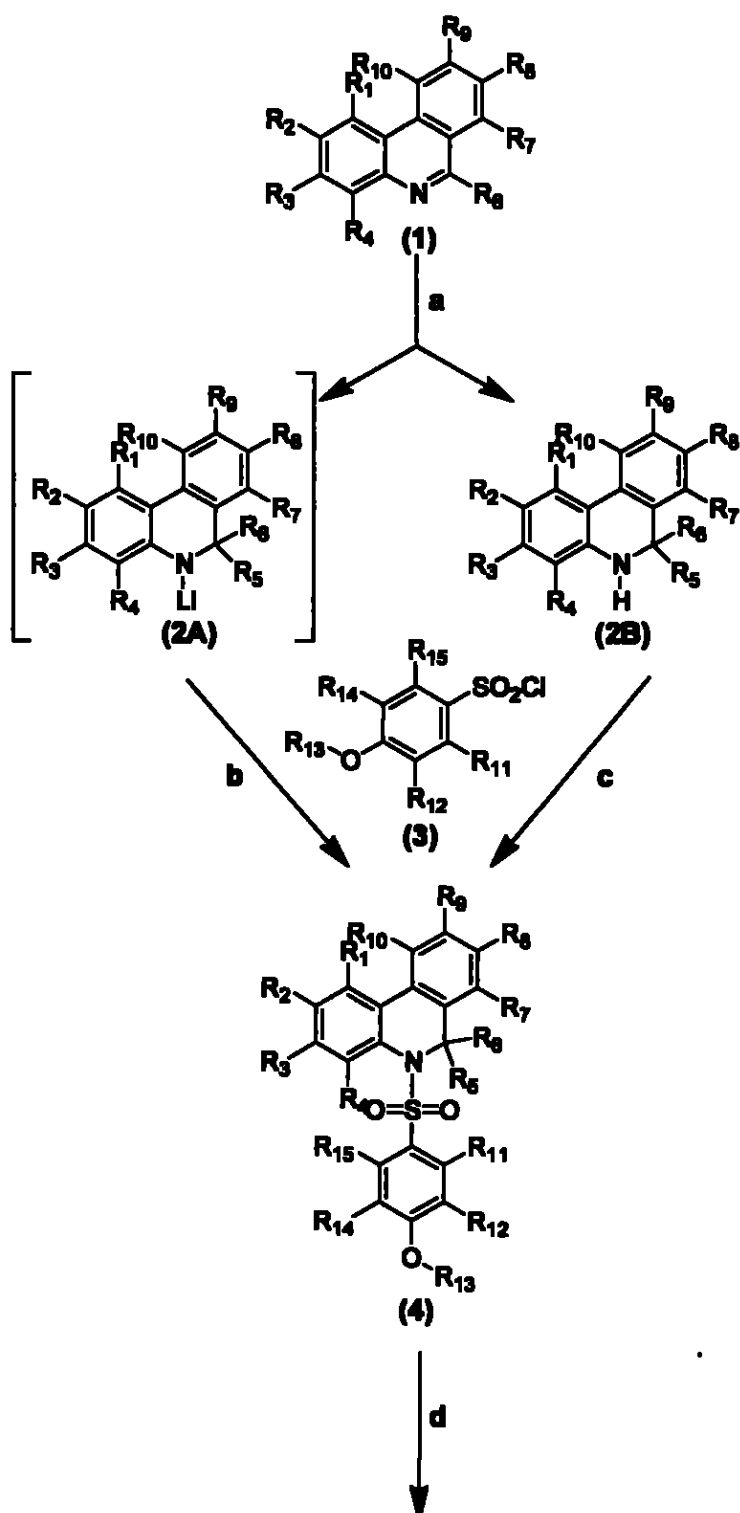
$R_{17}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

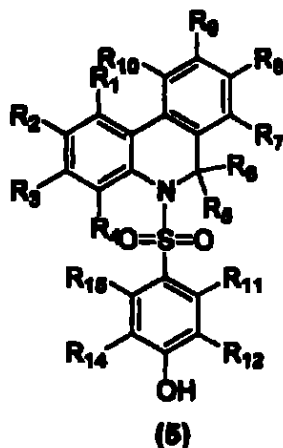
R es hidrógeno o alquilo;

en donde los sustituyentes restantes son lo definido anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales iniciales comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía o compuestos intermedios fáciles de preparar, empleando métodos sintéticos y procedimientos comunes conocidos para los expertos en el arte. Los métodos sintéticos y procedimientos comunes para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones o manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente a partir de la bibliografía científica relevante o a partir de textos comunes del campo. Aunque no se limita a una o varias fuentes cualquiera, los textos clásicos tales como Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999 son textos de referencia útiles y reconocidos de la síntesis orgánica conocidos para los expertos en el arte. Los siguientes esquemas sintéticos ilustran, pero no limitan, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la Fórmula (I) y de la Fórmula (II). Un ejemplo de procedimiento general para la preparación de componentes de esas dihidrofenantridinas polisustituídas se muestra en los siguientes esquemas:

## Esquema I





a.  $R_5Li$ , solvente éter,  $-78^\circ C$  a temperatura ambiente; b. (3) a  $-78^\circ C$  a temperatura ambiente; c. (3), piridina,  $80^\circ C$ ; d, Cuando  $R_{13}$  es metilo:  $BBr_3$ , ciclohexeno, cloruro de metileno, 2 - 24 horas, o cuando  $OR_{13}$  es carbonato: 1N NaOH, metanol (1:1),  $75^\circ C$ , 12 horas.

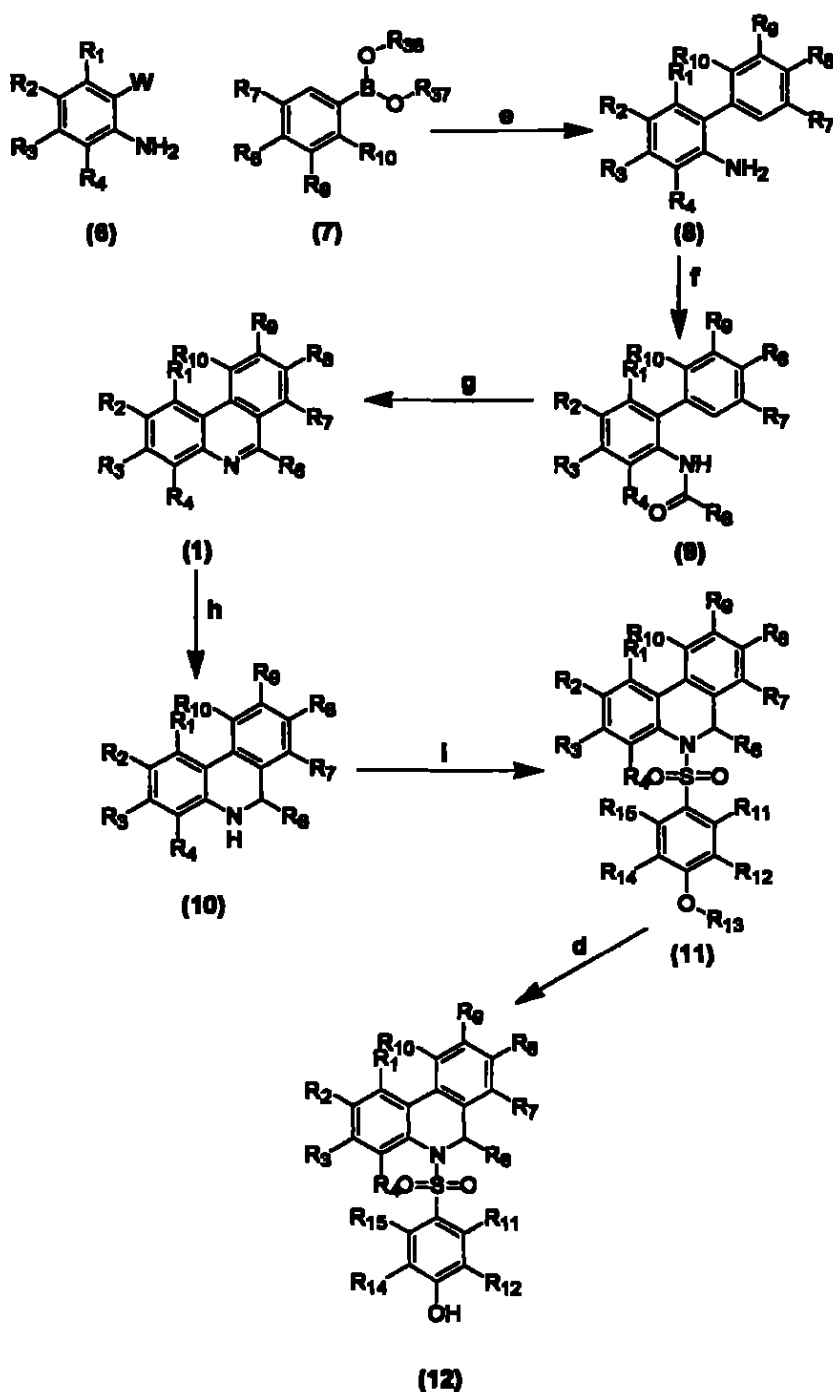
En el esquema I, paso a, una fenantridina sustituida adecuadamente (1), comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para preparación de esas fenantridinas, que incluyen los esquemas que se describen a continuación; en donde  $R_1$  a  $R_{10}$  definidos anteriormente aquí, reaccionan con un reactivo  $R_5-Li$ , comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la formación de reactivos de litio, en solvente adecuado, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o similares, a temperaturas de entre  $-78^\circ C$  y la temperatura ambiente. La sal de amida de litio (2A) reacciona in situ con un cloruro de sulfonilo sustituido adecuadamente (3), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para

la preparación de esos cloruros de sulfonilo, que incluyen los esquemas VII, VIII, IX, X y XI que se describen a continuación, y ejemplificados en la sección experimental a temperaturas de entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. Alternativamente, la dihidrofenantridina sustituida adecuadamente (2B) puede aislarse y reaccionar en un paso separado con un cloruro de sulfonilo adecuado (3), como se describió anteriormente, en un solvente no reactivo, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o generalmente diclorometano y similares, a temperaturas de entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente.

Un éter metílico (4); en donde  $R_{13}$  es un grupo metilo, se puede desmetilar en el paso d hacia el fenol correspondiente (5) poniendo en contacto (4) con tribromuro de boro en la presencia de un exceso de olefina o cicloolefina, tal como ciclohexeno, que actúa como un depurador de bromo y bromuro de hidrógeno, en un solvente halogenado adecuadamente tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares. Alternativamente, el éter de metilo (4) puede desmetilarse al fenol (5) poniendo en contacto (4) con tricloruro de boro, en la presencia de yoduros de amonio cuaternarios, tales como yoduro de tetrabutylamonio, en un solvente halogenado adecuadamente, tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, a temperaturas de entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente durante dos a veinticuatro horas.

Si  $R_{13}$  es un grupo protector benzoilo o difenilmetilo, la remoción mediante técnicas de hidrogenólisis compatibles

## Esquema II



e.  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ , 5% en moles, THF, NaOH 5N, 23°C-70°C, 6-12 horas; f.  $\text{R}_6\text{COCl}$  o  $(\text{R}_6\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2-12 horas; g.  $\text{POCl}_3$ , acetonitrilo, 85°C, 3 horas, o ácido polifosfórico, 120°C, 24-48 horas; h.  $\text{NaBH}_4$  (8 equivalentes), ácido trifluoroacético (2 equivalentes), THF, reflujo, 8-16 horas; i. (3), trietilamina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4-48 horas; o (3), piridina, 80°C; d. Cuando  $\text{R}_{13}$  es metilo:  $\text{BBr}_3$ , ciclohexeno,



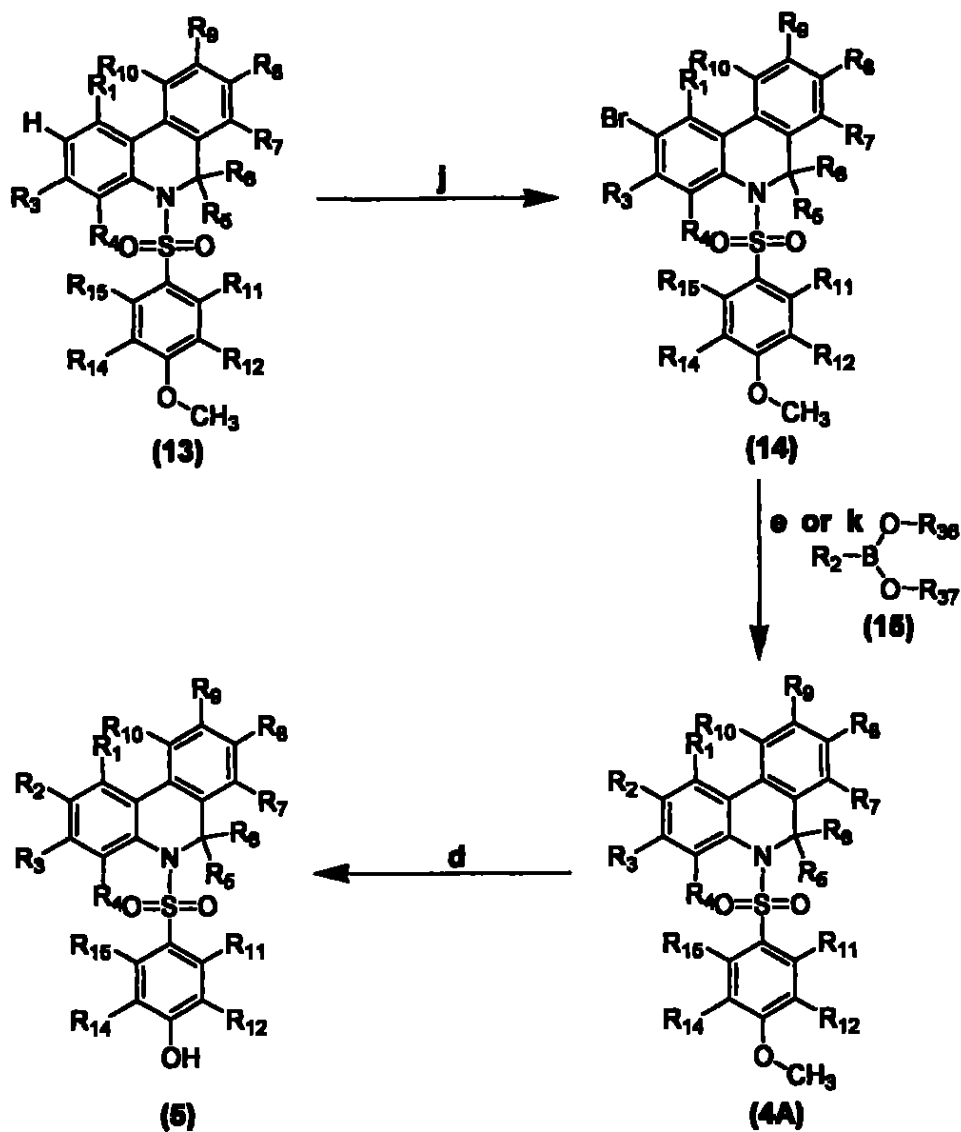
diclorometano, 2-24 horas, o cuando  $OR_{13}$  es carbonato: NaOH 1N, metanol (1:1), 75°C, 12 horas.

En el Esquema II, paso e, una haloanilina adecuadamente sustituida (6); en donde W es un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo triflato ( $-OSO_2CF_3$ ), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esas haloanilinas o triflatos, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde  $R_1$  a  $R_4$  son lo definido aquí anteriormente, reacciona con un ácido fenilborónico o éster sustituido adecuadamente (7), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos ácidos fenilborónicos; en donde  $R_7$  a  $R_{10}$  son lo definido anteriormente aquí, y  $R_{36}$  y  $R_{37}$  son independientemente hidrógeno o grupos alquilo de cadena recta inferior (de  $C_1-C_4$ ) o de cadena ramificada (de  $C_3-C_6$ ), tales como metilo, etilo e isopropilo, o donde  $R_{36}$  y  $R_{37}$  se toman juntos, un grupo pinacol, en la presencia de un catalizador de acoplamiento. La bifenilanilina (8) reacciona en el paso f con un cloruro de ácido o anhídrido, en donde  $R_6$  es lo definido anteriormente, en un solvente adecuado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, optativamente en la presencia de un depurador de ácido tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o carbonato de potasio, y similares, y también optativamente en la presencia de un promotor o catalizador de acilación conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a una temperatura de  $-20^\circ C$  a la

temperatura ambiente durante varias horas. En el paso g, el tratamiento de la bifenilamina acilada (9) con oxiclورو de fósforo en acetonitrilo a 85°C generalmente durante tres horas o el tratamiento con ácido polifosfórico (puro) a 120°C generalmente durante 24-48 horas dio la fenantridina (1). La fenantridina (1) puede reducirse en el paso h a la dihidrofenantridina correspondiente (10) con diferentes agentes reductores, tales como borohidruro de sodio en la presencia de un promotor o catalizador de ácido tal como ácido acético, o ácido trifluoroacético, y similares, y en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura elevada durante ocho a dieciséis horas. La dihidrofenantridina (10) puede ser conocida también en la bibliografía, o prepararse de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para preparar las dihidrofenantridinas mencionadas. La dihidrofenantridina (10) puede sulfonarse a la sulfonamida (11) poniendo en contacto (10) con un cloruro de sulfonilo (3) en la presencia de un depurador de ácido tal como trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina, y similares, en un solvente adecuado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano de 4 a 48 horas a temperatura ambiente. Alternativamente, la dihidrofenantridina (10) el cloruro de sulfonilo (3) pueden calentarse a 80°C en piridina durante varias horas para dar la sulfonamida (11). El fenol protegido puede desprotegerse al fenol (12) como se describió previamente en el paso d.

.

Esquema III

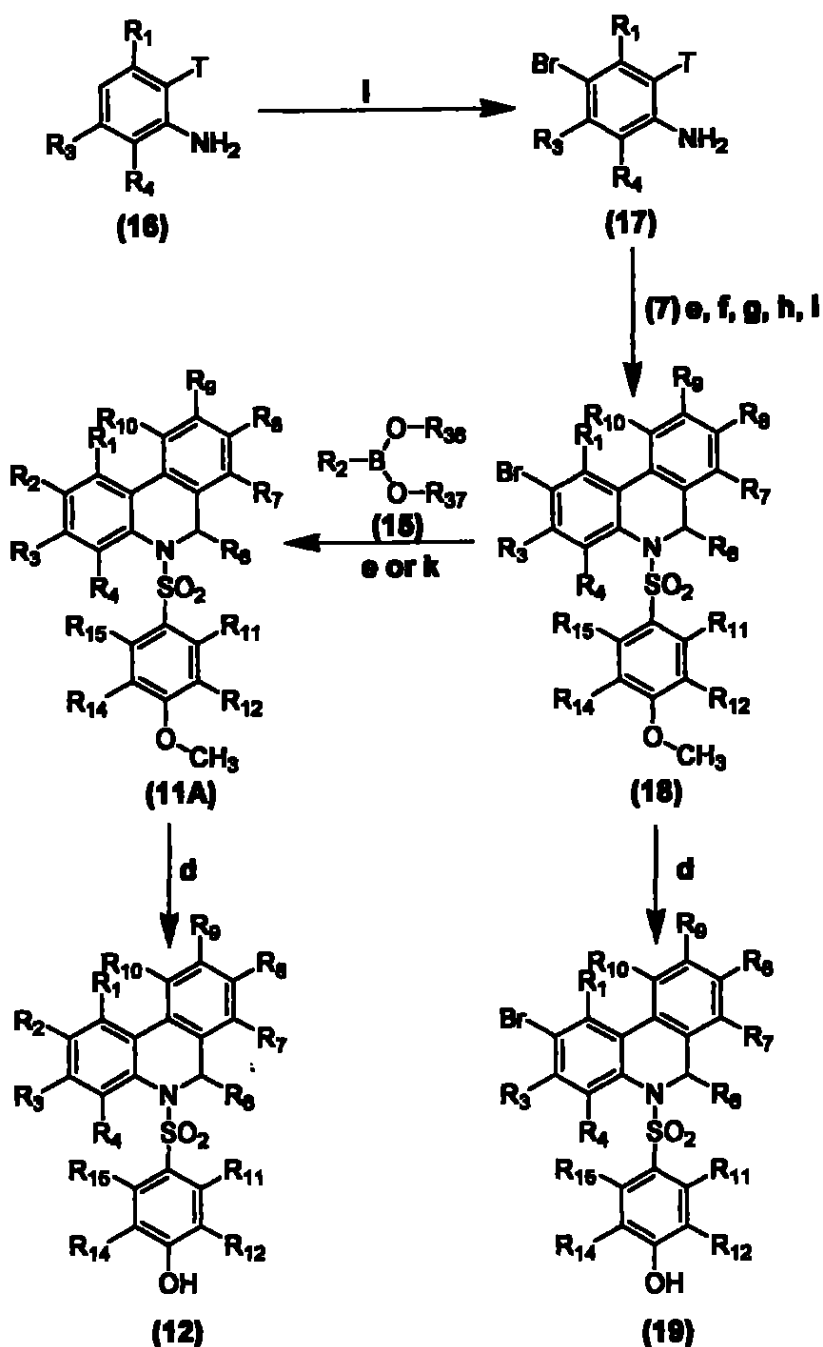


j. Bromo en exceso agregado durante 7 horas, ácido acético, 50°C; e.  $Pd(dppf)Cl_2$ , 5% en moles, THF, NaOH 5N, 23°C-70°C, 6-12 horas. o k. tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), 15% en moles,  $R_2-B(OR_{36})(OR_{37})$  (2 equivalentes) (15),  $Na_2CO_3$  2M (3 equivalentes), 1,4-dioxano, 100°C, 1-6 horas; d.  $BBr_3$ , ciclohexeno, diclorometano, -30°C a temperatura ambiente, 2-24 horas.

En el esquema III, la sulfonamida (13) puede bromarse en el paso j con bromo en exceso en ácido acético glacial a 50°C para

dar (14), seguido por la reacción de Suzuki en los pasos e o k con (15); en donde  $R_2$  es lo definido aquí anteriormente, en la presencia de 1%-10% de un catalizador de acoplamiento, tal como un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) en tetrahidrofurano con dos equivalentes de una solución de hidróxido de sodio 5 N a temperatura ambiente hasta 70°C durante 6-12 horas para dar (4A). Alternativamente, (14) puede reaccionar con dos equivalentes de (15) en la presencia de 1%-15% de un catalizador de acoplamiento, tal como tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) y una solución acuosa de carbonato de sodio 2 M en 1,4 dioxano a 100°C durante 1-6 horas. El fenol protegido (4A) puede desprotegerse al fenol (5) como se describió anteriormente en el paso d.

## Esquema IV

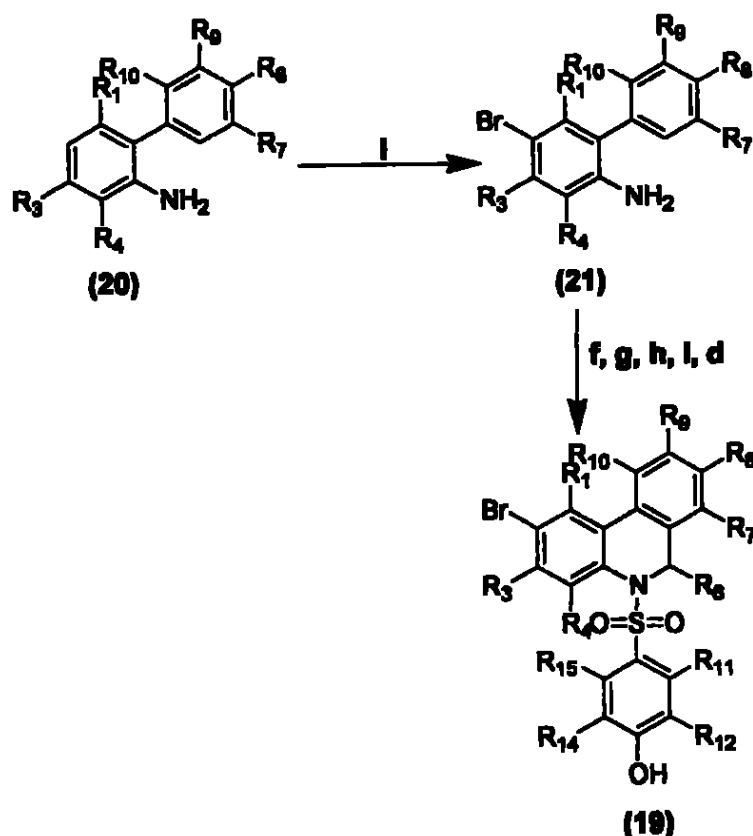


1. KBr (1,2 equivalente),  $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4 H_2O$  (1% en moles), perborato de sodio (1,1 equivalente); e.  $Pd(dppf)Cl_2$ , 5% en moles, THF, NaOH 5N,  $23^\circ C - 70^\circ C$ , 6-12 horas, o k. tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), 15% en moles,  $R_2-B(OR_{36})(OR_{37})$  (2 equivalentes) (15),  $Na_2CO_3$  2M (3 equivalentes), 1,4-dioxano,  $100^\circ C$ , 1-6 horas; f.  $R_6COCl$  o  $(R_6CO)_2O$ ,  $CH_2Cl_2$ , 2-12 horas; g.  $POCl_3$ , acetonitrilo,  $85^\circ C$ , 3 horas, o ácido polifosfórico,  $120^\circ C$ , 24-48 horas; h.

$\text{NaBH}_4$  (8 equivalentes), ácido trifluoroacético (2 equivalentes), THF, reflujo, 8-16 horas; i. (3B) (Esquema VII), trietilamina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4-48 horas; o (3B) (Esquema VII), piridina,  $80^\circ\text{C}$ ; d.  $\text{BBr}_3$ , ciclohexeno, diclorometano, 2-24 horas.

En el Esquema IV, paso l, una anilina sustituida adecuadamente (16) en donde T es un átomo de yodo, o un grupo triflato ( $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esas haloanilinas o triflatos, que incluyen procedimientos ejemplificados en l sección experimental de esta solicitud; en donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son lo definido aquí anteriormente, reacciona con bromuro de potasio, molibdato de amonio tetrahidratado y perborato de sodio en ácido acético glacial a temperatura ambiente durante tres horas para dar la 4-bromoanilina correspondiente (17). El acoplamiento de la haloanilina (17) con un ácido fenilborónico (7) definido aquí anteriormente, de acuerdo con los pasos descritos previamente e, f, g, h, i da la 2-bromo dihidrofenantridinosulfonamida (18). Un nuevo acoplamiento de (18) con el ácido borónico o éster (15) definido aquí anteriormente, de acuerdo con los pasos descritos previamente e o k da la dihidrofenantridinosulfonamida  $\text{R}_2$ -sustituida (11A). Los fenoles protegidos (11A) o (18) pueden desprotegerse hacia los fenoles (12) o (18) correspondientes como se describió previamente para el paso d.

## Esquema V



1. KBr (1,2 equivalentes),  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (1½ en moles), perborato de sodio (1,1 equivalente); f.  $\text{R}_6\text{COCl}$  o  $(\text{R}_6\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2-12 horas; g.  $\text{POCl}_3$ , acetonitrilo,  $85^\circ\text{C}$ , 3 horas, o ácido polifosfórico,  $120^\circ\text{C}$ , 24-48 horas; h.  $\text{NaBH}_4$  (8 equivalentes), ácido trifluoroacético (2 equivalentes), THF, reflujo, 8-16 horas; i. (3B), trietilamina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4-48 horas; o (3B) (Esquema VII), piridina,  $80^\circ\text{C}$ ; d.  $\text{BBr}_3$ , ciclohexeno, diclorometano, 2-24 horas.

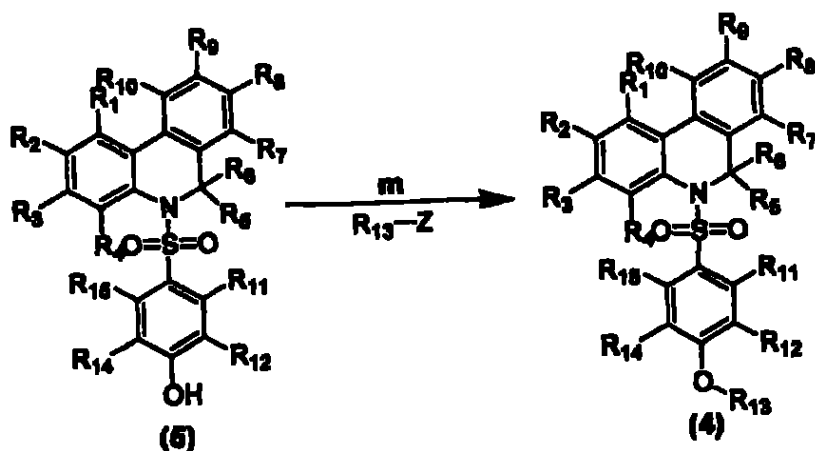
Como una alternativa al esquema IV, se puede emplear el esquema V en donde la bifenilamina preformada (20) se bromo de acuerdo con el paso 1 descrito previamente, seguido por los pasos previamente descritos f, g, h, i y optativamente d para dar el fenol protegido (18) o el fenol desprotegido (19).

adecuadamente, conocidas en la bibliografía para efectuar esas transformaciones, tales como hidrógeno y 5% de catalizadores de paladio sobre carbono dan el fenol deseado (5).

Si  $-OR_{13}$  es un grupo carbonato, el tratamiento de (4) con una solución de hidróxido de sodio 1N en metanol generalmente a una temperatura de 40°C a 75°C, durante un período de tiempo, generalmente de doce horas, remueve el grupo protector para dar el fenol deseado (5).



## Esquema VI

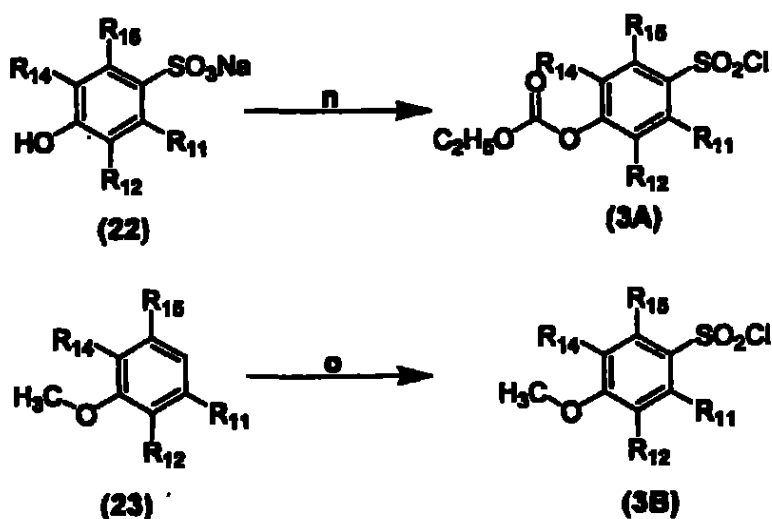


m.  $\text{R}_{13}\text{-Z}$ , base, solvente

Una prodroga es un compuesto de la Fórmula (I) o de la Fórmula (II) que puede facilitar la absorción, inhibir o facilitar el metabolismo, afectar la distribución, o alterar la excreción del agente farmacéuticamente activo. Una prodroga puede convertirse en la especie farmacéutica activa mediante transformaciones hidrolíticas, enzimáticas o metabólicas. En el Esquema VI, el fenol (5) deseado puede protegerse mediante la alquilación o acilación del fenol (5) para preparar (4). Esto puede tener el propósito de una nueva elaboración sintética, o con el motivo de preparar prodrogas, metabolitos, o conjugados de (5). En consecuencia,  $\text{R}_{13}\text{-Z}$  en donde  $\text{R}_{13}$  es lo definido anteriormente y Z es un grupo saliente, tal como en forma no taxativa un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo triflato ( $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ) o anhídrido, o un grupo hidroxil (tal como la composición química de Mitsunobu), reacciona en condiciones de alquilación o acilación con (5), optativamente en la presencia de una base, tal como en forma no taxativa, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, trifenilfosfina o carbonato de

potasio, y similares, y también optativamente en la presencia de un promotor o catalizador conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $80^{\circ}\text{C}$  durante varias horas para dar el fenol protegido (4).

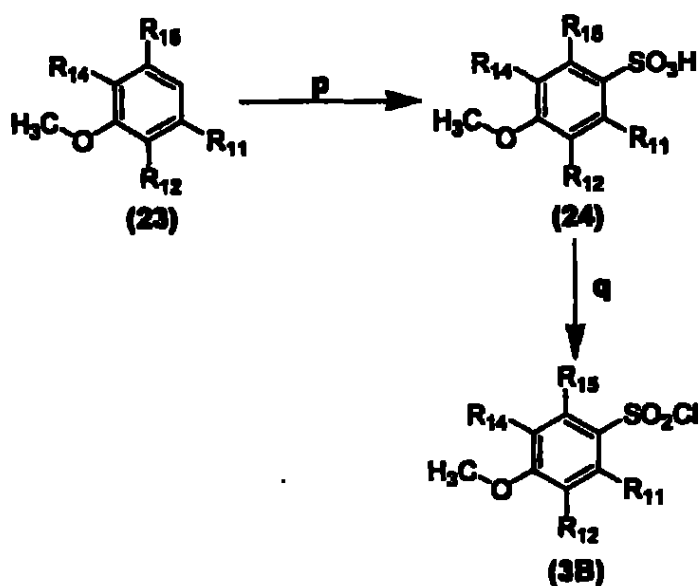
## Esquema VII



n. a. NaOH, cloroformato de etilo, agua, 12 horas, b. dimetilformamida, cloruro de tionilo, tolueno, 100°C, 12 horas; o. Ácido clorosulfónico (2 equivalentes), 0°C hasta temperatura ambiente, 12 horas.

En el esquema VII, paso n, un ácido sulfónico sustituido adecuadamente (22), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos ácidos sulfónicos, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{15}$  son lo definido anteriormente aquí, reacciona con una base tal como hidróxido de sodio o potasio y un cloroformato de alquilo en agua durante hasta 12 horas, seguido por cloruro de tionilo en un hidrocarburo aromático tal como tolueno hasta 100°C durante hasta 12 horas para dar el cloruro de sulfonilo correspondiente (3A). Alternativamente, en el esquema VI, paso o, un anisol sustituido adecuadamente (23), disponible

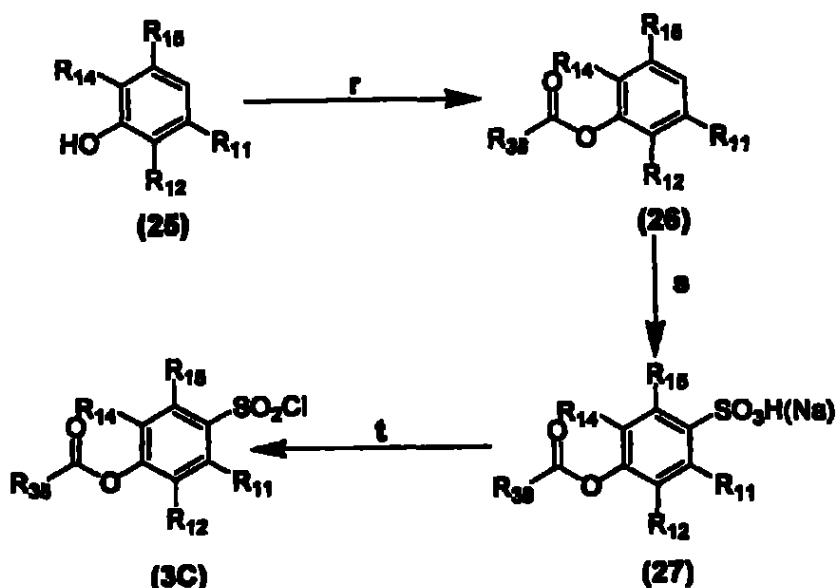
comercialmente, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de los anisoles mencionados, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{15}$  son los definidos anteriormente, reaccionan con dos equivalentes de ácido clorosulfónico a  $0^{\circ}\text{C}$  y se dejó agitar a temperatura ambiente durante hasta 12 horas para dar el cloruro de sulfonilo correspondiente (3B). Las estructuras (3A) y (3B) son realizaciones específicas de la estructura (3) y pueden sustituirse por el (3) más general en los esquemas donde corresponda.

**Esquema VIII**

p.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 20%  $\text{SO}_3$ ,  $100^\circ\text{C}$ ; q.  $\text{PCl}_5$  o dimetilformamida, cloruro de tionilo, toluene,  $100^\circ\text{C}$ .

En forma similar, en el esquema VIII, paso p, el anisol (23) reacciona con un complejo de ácido sulfúrico concentrado y 20% de trióxido de azufre a  $100^\circ\text{C}$ , seguido en el paso q por pentacloruro de fósforo o dimetilformamida y cloruro de tionilo en un hidrocarburo aromático tal como tolueno a  $100^\circ\text{C}$  para dar también (3B).

**Esquema IX**

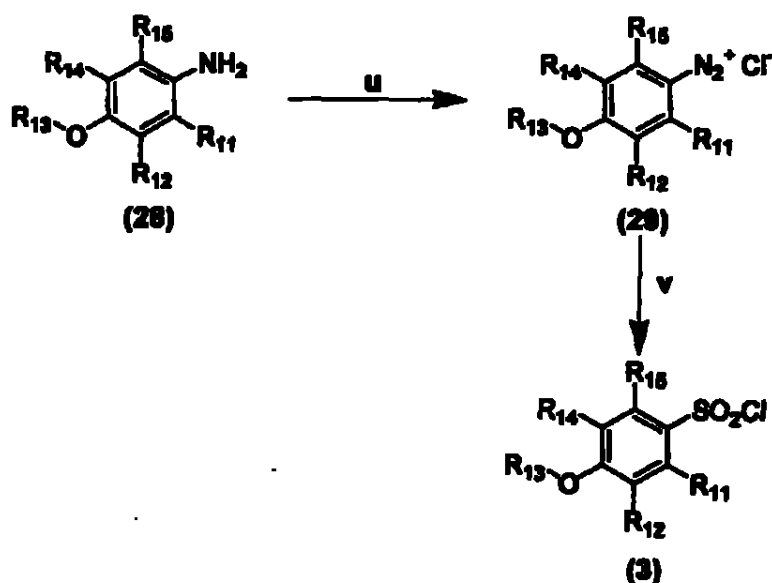


r.  $R_{38}-CO_2H$ , anhídrido trifluoroacético, ácido trifluoroacético,  $0^\circ C-5^\circ C$ ; s. a. óleo (18%-24%), anhídrido trifluoroacético (2 equivalentes), ácido trifluoroacético,  $0^\circ C-5^\circ C$ , b.  $Na_2CO_3$ , agua (para la formación de sales); t. dimetilformamida, cloruro de tionilo, tolueno,  $100^\circ C$ , 12 horas.

En el esquema IX, paso r, un fenol sustituido adecuadamente (25), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de esos fenoles, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{15}$  son lo definido anteriormente, reacciona con un ácido orgánico,  $R_{38}-CO_2H$ ; en donde  $R_{38}$  es R definido anteriormente o  $R_{17}-X-R_{18}-$ , y anhídrido trifluoroacético o ácido trifluoroacético a una temperatura de  $0^\circ C$  a  $5^\circ C$  para dar el (26) correspondiente. El tratamiento de (26) en el paso s con óleo (18%-24%) y anhídrido trifluoroacético (2 equivalentes) en ácido trifluoroacético a

una temperatura de 0°C a 5°C, seguido optativamente por carbonato de sodio o potasio en agua, da el ácido sulfónico libre o su sal de sodio o potasio (27) correspondiente. El tratamiento de (27) en el paso t con dimetilformamida y clóruo de tionilo en un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno hasta 100°C durante hasta 12 horas da el cloruro de sulfonilo acilado (3C). El grupo acilado (3C) es una realización específica de la estructura (3) y puede sustituirse por el (3) más general cuando corresponda para formar fenoles protegidos y prodrogas de acuerdo con la Fórmula (I).

#### Esquema X

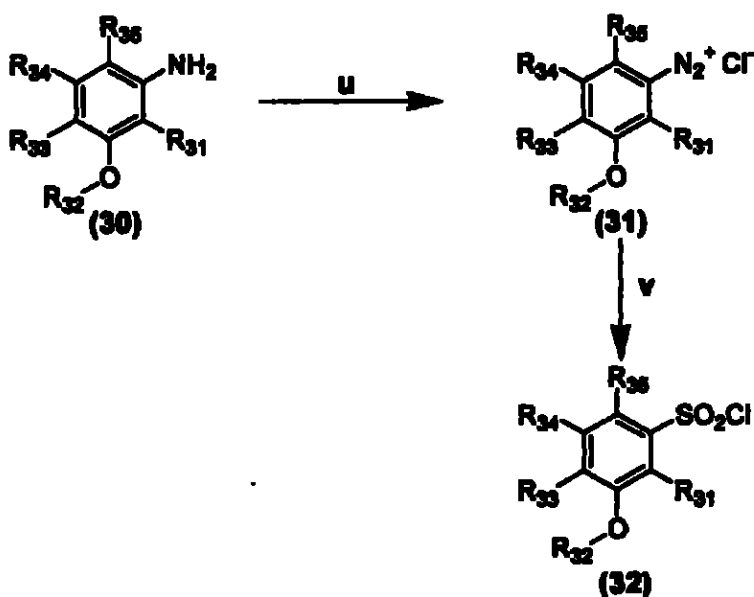


u.  $NaNO_2$ ,  $HCl$ ,  $-10^\circ C$ ; v. dióxido de azufre, cloruro de cobre (I), ácido acético,  $HCl$ ,  $-10^\circ C - +10^\circ C$ .

En el esquema X, paso u, una para-anisidina sustituida adecuadamente (28) comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y

establecidos para la preparación de esas para-anisidinas, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  y  $R_{15}$  son lo definido aquí anteriormente, reacciona con nitrito de sodio y ácido clorhídrico a  $-10^{\circ}\text{C}$  para formar la sal de diazonio (29) correspondiente. El tratamiento de (29) en el paso v con dióxido de azufre y cloruro de cobre (I) en ácido acético y ácido clorhídrico a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $+10^{\circ}\text{C}$  da el cloruro de sulfonilo (3) correspondiente.

#### Esquema XI



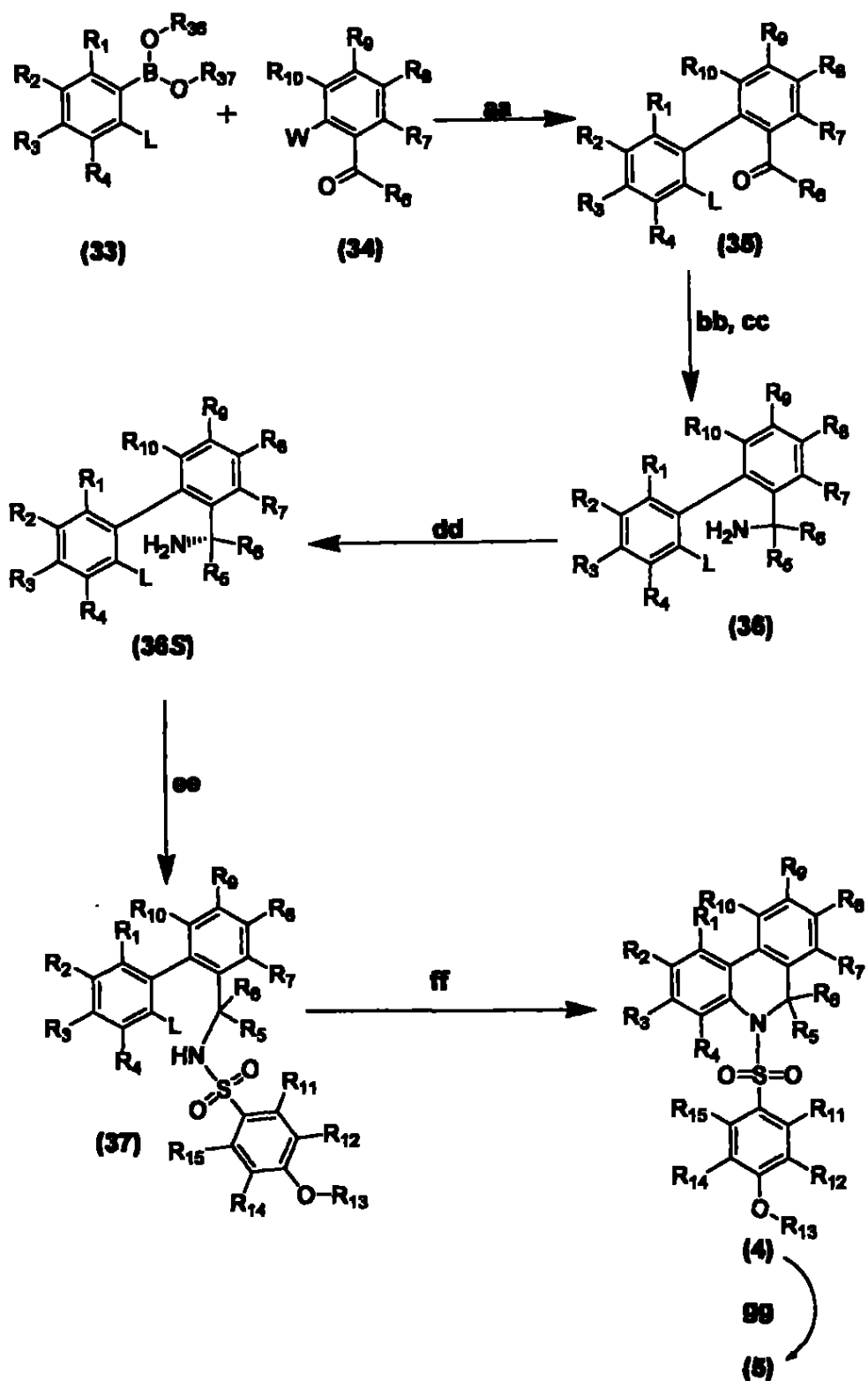
u.  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$ ; v. dióxido de azufre, cloruro de cobre (I), ácido acético,  $\text{HCl}$ ,  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $+10^{\circ}\text{C}$

En forma análoga, los compuestos de la Fórmula (II) pueden prepararse después de que todos los esquemas precedentes con los materiales iniciales sustituidos apropiadamente y reactivos. En particular, siguiendo nuevamente los pasos u y v en el esquema XI, una meta-anisidina adecuadamente sustituida



(30) comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de las meta-anisidinas mencionadas, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud, en donde  $R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$  y  $R_{35}$  son los definidos aquí anteriormente, reacciona con nitrito de sodio y ácido clorhídrico a  $-10^{\circ}\text{C}$  para formar la sal de diazonio (31) correspondiente. El tratamiento de (31) en el paso v con dióxido de azufre y cloruro de cobre (I) en ácido acético y ácido clorhídrico a una temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  a  $+10^{\circ}\text{C}$  da el cloruro de sulfonilo (32) correspondiente. El cloruro de sulfonilo (32) puede sustituirse con el cloruro de sulfonilo (3) en cualquier esquema para dar los fenoles meta-sustituídos o fenoles protegidos correspondientes de la Fórmula (II).

## Esquema XII



**aa.**  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , bromuro de tetrabutilamonio, THF,  $60^\circ\text{C}$ , 2 - 12h; **bb.**  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , MeOH,  $60^\circ\text{C}$ ; **cc.** Cuando  $\text{R}_5$  es hidrógeno,  $\text{NaCNBH}_3$ , MeOH,  $60^\circ\text{C}$ , 12h; **dd.** (R)-(+)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano, 2-butanona; **ee.** (3) o (32) en donde  $\text{R}_{13}$  o  $\text{R}_{32}$  es metilo;

triethylamina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 - 12h; ff.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100^\circ\text{C}$ , 12h;  
gg. Cuando  $\text{R}_{13}$  o  $\text{R}_{32}$  es metilo:  $\text{BBr}_3$ , ciclohexeno,  
diclorometano, 2 - 24h.

En el Esquema XII, paso aa, un ácido arilborónico o éster sustituido adecuadamente (33), comercialmente disponible, conocido en la bibliografía, o preparado de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de los ácidos arilborónicos o ésteres mencionados, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde L es un átomo de flúor o cloro,  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_{36}$  y  $\text{R}_{37}$  son lo definido aquí anteriormente, en la presencia de un catalizador de acoplamiento, reacciona con una alquil aril cetona sustituida adecuadamente (34), comercialmente disponible, conocida en la bibliografía, o preparada de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la preparación de las alquil aril cetonas mencionadas, que incluyen procedimientos ejemplificados en la sección experimental de esta solicitud; en donde W y  $\text{R}_6$  a  $\text{R}_{10}$  son lo definido aquí anteriormente. La bifenilcetona (35) reacciona en el paso bb con una fuente de amonio, tal como cloruro de amonio o acetato de amonio, y similares, que están comercialmente disponibles, o son conocidos en la bibliografía, en un solvente adecuado tal como metanol, tolueno, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano y similares, optativamente en la presencia de un catalizador ácido tal como ácido p-toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio, seguido en un segundo paso cc por la reducción del compuesto intermedio imina con una fuente de hidruro aceptable, tal como cianoborohidruro de sodio,

borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, o hidruro de diisobutilaluminio, o similares. El compuesto intermedio imina puede aislarse o no aislarse. La base del conjugado de un  $R_3$  nucleófilo adecuado tal como metillitio, terc-butillitio y similares, puede sustituirse con la fuente de hidruro para dar una bifenilamina terciaria como el producto del paso cc. La bifenilamina (36) puede separarse en sus respectivos enantiómeros (36S) y (36R) sometiendo (36) a una separación quiral analítica, una resolución enzimática o química, o una síntesis enantioespecífica a de novo de (36S) o (36R) de acuerdo con métodos conocidos y establecidos en la bibliografía para la síntesis enantioespecífica de las aminas bencílicas. La resolución química del paso dd se lleva a cabo empleando un ácido quiral adecuado, comercialmente disponible o conocido en la bibliografía, de acuerdo con métodos conocidos y establecidos para la resolución de aminas bencílicas. La bifenilamina, como el racemato o enantioméricamente pura, luego reacciona en el paso ee con (3) o (32) o un anhídrido, en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, o diclorometano, y similares, optativamente en la presencia de un depurador de ácido tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o carbonato de potasio, y similares, y también optativamente en la presencia de un promotor o catalizador de acilación conocido, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina a -20°C hasta temperatura ambiente durante varias horas. En el paso ff, el tratamiento de la sulfonamida (37) con carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida a 100°C durante 24-48 horas da la fenantridina (4), u optativamente se puede calentar una solución con irradiación de microondas generalmente durante

siete a diez minutos en solventes adecuados que conducen a reacciones asistidas por microondas. El fenol protegido puede desprotegerse en el paso gg al fenol (5) que se describió previamente.

Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y en consecuencia son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, artritis, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes tipo II, osteoartritis, asma y cualquier otra enfermedad autoinmune en humanos u otros mamíferos que comprende administrar a un humano u otro mamífero una cantidad eficaz antiinflamatoria de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos representativos de esta invención se evaluaron en los siguientes procedimientos de ensayo farmacológicos comunes que demostraron la actividad antiinflamatoria para los compuestos de esta invención. Los procedimientos de ensayo usados y los resultados obtenidos se describen previamente a continuación.

#### Procedimientos de Ensayo:

##### a) Células

Matraces T-175 de 100% células HAECT-1 confluyentes (células endoteliales aórticas humanas inmortalizadas) se lavaron con 8 ml de HBSS (solución salina con tampón HEPES) y se infectaron durante cuatro horas con 6 ml de una dilución 1:10 del virus

Ad5-wt-hER $\alpha$  (un vector de transfección de adenovirus que media la expresión de ER $\alpha$  humano impulsada por el promotor de CMV) en un medio Basal de Células Endoteliales sin rojo de fenol (Clonetics, San Diego, California, Catálogo N° CC-3129) que contiene 0,25% de albúmina de suero bovino (EBM-BSA). Después de cuatro horas las células se lavaron con EBM-BSA y se incubaron toda la noche en el mismo medio. Después de la incubación durante toda la noche, las células se lavaron con EBM-BSA y se infectaron durante 2 horas con 6 ml de una dilución 1:10 de Ad5-3x(NF $\kappa$ B). El virus de Luc (vector de expresión de luciferasa de Adenovirus impulsado por 3 repeticiones del sitio 5' de MHC NF $\kappa$ B al promotor de timidina cinasa) en EBM-BSA. Después de dos horas, las células se lavaron y se incubaron a 34°C durante 1 hora. Las células se luego se lavaron, se tripsinizaron, se contaron y se resuspendieron en 95% FBS/5% sulfóxido de dimetilo a una concentración de  $4 \times 10^6$  células/ml, se congelaron como alícuotas de 1 ml o 5 ml en crio-frascos y se almacenaron a -150°C. Las células control (sin infección con ER) se procesaron como anteriormente sin infección con el virus AD5-wt-hER $\alpha$ .

#### Procedimiento de Ensayo de IL-6 y Creatina Cinasa (CK)

Células HAECT-1 infectadas con ER $\alpha$  o células control se derretieron, se diluyeron 42x en EBM-BSA caliente, se colocaron en placas de 96 receptáculos a 0,1 ml/receptáculo y se incubaron durante 4 horas a 34°C. Los compuestos del ensayo se agregaron a las células como materiales 2x en EBM-BSA que

contienen 2 ng/ml de IL-1 $\beta$  (R&D Systems) y las placas de 96 receptáculos se devolvieron al incubador (34°C). Después de 15-20 horas, alícuotas de 100  $\mu$ l de medios se removieron de las células y se ensayó su contenido de IL-6 usando un Estuche de ELISA de IL-6 humana BioSource. Las células posteriormente se lavaron con 300  $\mu$ l de solución salina con tampón de fosfato de Dulbecco y se lisaron en 50  $\mu$ l del Reactivo de Lisis de Cultivo de Células (Promega). Se determinó luciferasa en un Luminómetro Wallac Victor<sup>2</sup> (Gaithersburg, MD) usando 10  $\mu$ l de lisado y mezclando con 100  $\mu$ l del reactivo de Ensayo de Luciferasa Promega. Se determinó creatina cinasa a partir del índice de aumento en A<sub>340</sub> después de agregar 100  $\mu$ l del reactivo de ensayo de CC (Sigma, cat. N° 47-10) al resto del lisado de células.

#### Análisis de Datos

Para los cálculos de IC<sub>50</sub> y EC<sub>50</sub>, los valores de IL-6 media, luciferasa o CC contra log<sub>10</sub> de la concentración del compuesto se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros. El valor de EC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>, "pendiente de Hill", límites superiores e inferiores de la curva se estimaron en forma reiterada.

#### Ratones

Ratones C57BL/6 sometidos a ovariectomía (16 g - 20 g) (Taconic) se separaron en grupos de ocho ratones cada uno. Después de 5-7 días de recuperación, se alimentó a los ratones con una dieta alimentaria o una dieta aterogénica (15,75% de grasa, 1,25% de colesterol y 0,5% de colato de sodio) (dieta

67

Purina N°21539). Se adminnistró EE o el compuesto del ensayo solamente en forma diaria mediante cebadura en un vehículo metilcelulosa/tween (0,1 ml por ratón) durante 5 semanas. Al final del periodo experimental, se recogió el hígado y se anotó el peso húmedo uterino.

II. Análisis del ARN

Se preparó el ARN total del hígado usando el reactivo de Trizol (BRL). La regulación del estrógeno y del compuesto de genes blanco de NF-κB se verificaron mediante la reacción en cadena de transcriptasa-polimerasa invertida en tiempo real (RT-PCR) usando un Sistema de Detección de Secuencias ABI PRISM 7700 de acuerdo con el protocolo del fabricante (Applied Biosystems). Los datos se analizaron usando el software Detector de Secuencias vl.7 (Applied Biosystems) y se normalizaron a GAPDH usando el conjunto de iniciadores de Applied Biosystems.

La siguiente tabla resume los resultados que se obtuvieron en los procedimientos de los ensayos farmacológicos comunes que se describieron anteriormente.

Tabla 1. Efectos de los compuestos ensayados sobre la expresión de RE/NF-κB, IL-6 y CC en células HAECT-1 infectadas con Ad5-wt-ERα.

| Ejemplo | RE/NFκB          |          | Interleucina-6   |          | Creatina Cinasa  |          |
|---------|------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
|         | IC <sub>50</sub> | Eficacia | IC <sub>50</sub> | Eficacia | EC <sub>50</sub> | Eficacia |
| N°      | (nM)             | (%) *    | (nM)             | (%)      | (nM)             | (%)      |



| Ejemplo | RE/NFκB                  |                   | Interleucina-6           |                 | Creatina Cinasa          |                 |
|---------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| Nº      | IC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) * | IC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) | EC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) |
| 1       | 422                      | 94                | ND**                     | ND              | 1004                     | 39              |
| 2       | 40                       | 103               | ND                       | ND              | 420                      | 28              |
| 3       | 1512                     | 97                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 4       | 54                       | 101               | ND                       | ND              | 48                       | 23              |
| 5       | 433                      | 102               | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 6       | 474                      | 92                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 7       | 470                      | 07                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 8       | 672                      | 89                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 9       | 125                      | 89                | ND                       | ND              | 455                      | 26              |
| 10      | 61                       | 95                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 11      | 168                      | 115               | ND                       | ND              | 117                      | 37              |
| 12      | 682                      | 93                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 13      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 14      | 108                      | 105               | ND                       | ND              | 757                      | 50              |
| 15      | 16                       | 99                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 16      | 2276                     | 89                | ND                       | ND              | 3160                     | 15              |
| 17      | 58                       | 76                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 18      | 529                      | 76                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 19      | 186                      | 80                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 20      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 21      | 831                      | 85                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 22      | 163                      | 96                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 23      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |

| <b>Ejemplo</b> | <b>RE/NFκB</b>                  |                           | <b>Interleucina-6</b>           |                         | <b>Creatina Cinasa</b>          |                         |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <b>N°</b>      | <b>IC<sub>50</sub><br/>(nM)</b> | <b>Eficacia<br/>(%) *</b> | <b>IC<sub>50</sub><br/>(nM)</b> | <b>Eficacia<br/>(%)</b> | <b>EC<sub>50</sub><br/>(nM)</b> | <b>Eficacia<br/>(%)</b> |
| 26             | >10.000                         |                           | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 27             | >10.000                         |                           | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 28             | 76                              | 98                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 29             | 234                             | 86                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 30             | 53                              | 76                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 31             | 254                             | 108                       | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 32             | 96                              | 96                        | ND                              | ND                      | 302                             | 26                      |
| 33             | 33                              | 99                        | 23.4                            | 108                     | 91                              | 21                      |
| 34             | 2845                            | 89                        |                                 | 35                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 35             | 707                             | 94                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 36             | 690                             | 60                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 38             | >10.000                         |                           | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 39             | >10.000                         |                           | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 40             | 27                              | 99                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 41             | 815                             | 75                        | ND                              | ND                      | 429                             | 24                      |
| 42             | 83                              | 99                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 43             | >10.000                         |                           | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 44             | 85                              | 94                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 45             | 357                             | 92                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 46             | >10.000                         |                           | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 47             | 60                              | 89                        | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |
| 48             | 525                             | 107                       | ND                              | ND                      |                                 | <35% a 10 μM            |

| Ejemplo | RE/NFκB                  |                   | Interleucina-6           |                 | Creatina Cinasa          |                 |
|---------|--------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| N°      | IC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) * | IC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) | EC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) |
| 49      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 50      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 51      | 56                       | 106               | ND                       | ND              | 77                       | 27              |
| 52      | 68                       | 95                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 53      | 764                      | 76                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 54      | 423                      | 87                | ND                       | ND              | 839                      | 24              |
| 55      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              | 239                      | 32              |
| 56      | 1436                     | 100               | ND                       | ND              | 750                      | 34              |
| 57      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 58      | >10.000                  |                   | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 59      | 1723                     | 102               | ND                       | ND              | 2929                     | 22              |
| 60      | 257                      | 95                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 62      | 120                      | 90                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 63      | 335                      | 89                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 65      | 241                      | 93                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 67      | 245                      | 79                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 69      | 235                      | 90                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 70      | 463                      | 90                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 73      | 52                       | 56                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 74      | 434                      | 96                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 75      | 3928                     | 116               | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 76      | 1184                     | 67                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |
| 78      | 771                      | 79                | ND                       | ND              |                          | <35%a10μM       |

| <b>Ejemplo</b> | <b>RE/NFκB</b>                        |                                 | <b>Interleucina-6</b>                 |                               | <b>Creatina Cinasa</b>                |                               |
|----------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| <b>N°</b>      | <b>IC<sub>50</sub></b><br><b>(nM)</b> | <b>Eficacia</b><br><b>(%) *</b> | <b>IC<sub>50</sub></b><br><b>(nM)</b> | <b>Eficacia</b><br><b>(%)</b> | <b>EC<sub>50</sub></b><br><b>(nM)</b> | <b>Eficacia</b><br><b>(%)</b> |
| 79             | 226                                   | 86                              | ND                                    | ND                            |                                       | <35% a 10μM                   |
| 84             | 447                                   | 80                              | ND                                    | ND                            |                                       | <35% a 10μM                   |
| 90             | 2550                                  | 108                             | ND                                    | ND                            |                                       | <35% a 10μM                   |
| 94             | 382                                   | 105                             | ND                                    | ND                            |                                       | <35% a 10μM                   |
| 95             | 678                                   | 89                              | ND                                    | ND                            |                                       | <35% a 10μM                   |
| 99             | ND**                                  | ND                              | 341                                   | 139                           | ND                                    | ND                            |
| 100            | ND                                    | ND                              | 6.9                                   | 196                           | ND                                    | ND                            |
| 101            | ND                                    | ND                              | 1281                                  | 74                            | ND                                    | ND                            |
| 102            | ND                                    | ND                              | 5.4                                   | 156                           | ND                                    | ND                            |
| 103            | ND                                    | ND                              | 47                                    | 141                           | 85                                    | 9                             |
| 104            | ND                                    | ND                              | 171                                   | 43                            |                                       | 9                             |
| 105            | ND                                    | ND                              | 92                                    | >100                          | 32                                    | 17                            |
| 106            | ND                                    | ND                              | 43                                    | 104                           | 1418                                  | 22                            |
| 107            | ND                                    | ND                              | 1329                                  | 79                            | 110                                   | 20                            |
| 108            | ND                                    | ND                              | 43                                    | 92                            | 152                                   | 11                            |
| 109            | ND                                    | ND                              | ND                                    | ND                            | ND                                    | ND                            |
| 110            | ND                                    | ND                              | 2340                                  | 38                            | 954                                   | -7                            |
| 111            | ND                                    | ND                              | 22                                    | 114                           | 102                                   | 33                            |
| 112            | ND                                    | ND                              | 175                                   | 100                           | 337                                   | 1                             |
| 113            | ND                                    | ND                              | 173                                   | 100                           | 284                                   | 40                            |
| 114            | ND                                    | ND                              | 78                                    | 98                            |                                       | 23                            |
| 115            | ND                                    | ND                              | 81                                    | 102                           | 102                                   | 16                            |
| 116            | ND                                    | ND                              | 130                                   | 99                            | 326                                   | 23                            |
| 117            | ND                                    | ND                              | 104                                   | 101                           | 40                                    | 8                             |

| Ejemplo | RE/NFκB                  |                  | Interleucina-6           |                 | Creatina Cinasa          |                 |
|---------|--------------------------|------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
|         | IC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%)* | IC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) | EC <sub>50</sub><br>(nM) | Eficacia<br>(%) |
| 118     | ND                       | ND               | 96                       | 103             |                          | -16             |
| 119     | ND                       | ND               | 18                       | 35              |                          | 21              |
| 120     | ND                       | ND               | 6                        | 153             |                          | 10              |
| 121     | ND                       | ND               | 30                       | 113             | 107                      | 29              |
| 122     | ND                       | ND               | 464                      | 37              | 805                      | 14              |
| 123     | ND                       | ND               | 7                        | 154             |                          | 2               |
| 124     | ND                       | ND               | 224                      | 19              | 624                      | 4               |
| 125     | ND                       | ND               | 54                       | 94              |                          | 22              |
| 126     | ND                       | ND               | 40                       | 99              | 661                      | 61              |
| 127     | ND                       | ND               | ND                       | ND              | ND                       | ND              |

\*Los valores de eficacia están en relación con la inhibición (procedimiento de ensayo de RE/NF-κB o IL-6) o estimulación (procedimiento de ensayo de CC) que se observó con E2. ND = no determinado.

E2 inhibe la expresión de NF-κB e IL-6 en células HECT-1 infectadas con Ad5-wt-ER con un valor de IC<sub>50</sub> de 1 nM e induce la expresión de creatina cinasa en las mismas células con una potencia similar (5,8 nM) (Tabla 1). En cambio, los compuestos de la presente invención inhiben potente y eficazmente la expresión de NF-κB e IL-6 en células HECT-1 infectadas con Ad5-wt-ER pero no inducen la expresión de CC (Tabla 1) en una forma que depende de RE. La capacidad de los compuestos de la presente invención de inhibir la expresión de NF-κB e IL-6 sin inducir la actividad de CC (Tabla 1) demuestra la actividad

antiinflamatoria en la ausencia de la actividad estrogénica clásica.

Basado en los resultados obtenidos en los procedimientos de ensayo farmacológico comunes, los compuestos de la presente invención son compuestos antiinflamatorios selectivos que se describen aquí que son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas sin estimular la proliferación de células uterinas y mamarias que se halla en los estrógenos clásicos.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento o inhibición de la osteoporosis y en la inhibición de desmineralización ósea, que puede derivar de un desequilibrio en la formación de nuevos tejidos óseos de un individuo y la resorción de tejidos más viejos, que lleva a una pérdida ósea neta. Ese agotamiento óseo deriva en una gama de individuos, particularmente en mujeres postmenopáusicas, mujeres que han sido sometidas a ovariectomía bilateral, aquellas que reciben o que han recibido terapias con corticosteroides prolongadas, aquellas que experimentan disgenesia gonadal, y aquellas que sufren síndrome de Cushing. Las necesidades especiales de huesos, que incluyen huesos dentales y orales, reemplazo, también se pueden enfrentar usando estos compuestos en individuos con fracturas óseas, estructuras óseas defectuosas, y aquellos que reciben cirugías relacionadas con los huesos y/o la implantación de prótesis. Además de las condiciones que se describieron anteriormente, estos compuestos se pueden utilizar en el tratamiento o la

inhibición de osteoartritis, hipocalcemia, hipercalcemia, enfermedad de Piaget, osteomalacia, osteomalisteresis, mieloma múltiple y otras formas de cáncer que tienen efectos perjudiciales sobre los tejidos óseos.

Los compuestos de esta invención son también activos en el cerebro y en consecuencia son útiles para inhibir o tratar la enfermedad de Alzheimer, decadencia cognitiva, libido reducida, demencia senil, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, insomnio, esquizofrenia, e infertilidad. Los compuestos de esta invención son también útiles en el tratamiento y la inhibición del crecimiento de tejidos anormales benignos o malignos que incluyen glomerulosclerosis, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, cáncer de mamas, escleroderma, fibromatosis, endometriosis, cáncer endometrial, síndrome de ovario policístico, pólipos endometriales, enfermedad mamaria benigna, adenomiosis, cáncer ovárico, melanoma, cáncer de próstata, cánceres del colon, cánceres del sistema nervioso central, tales como glioma o astioblastoma.

Los compuestos de esta invención son cardioprotectores y son antioxidantes, y son útiles en la reducción de los niveles de colesterol, triglicéridos, Lipoproteína (a) (Lp(a)) y lipoproteína de baja densidad (LDL); en la inhibición o el tratamiento de hipercolesterolemia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad vascular periférica, restenosis, y vasoespasmo y en la inhibición de la lesión de las paredes vasculares producidas

por eventos celulares que producen lesión vascular mediada inmune.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de trastornos asociados con inflamación o enfermedades autoinmunes, que incluyen enfermedad intestinal inflamatoria (enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis indeterminada), artritis (artritis reumatoide, espondiloartropatías, osteoartritis, artritis soriásica, artritis juvenil), pleuresía, isquemia/lesión de reperusión (por ejemplo, ataque, rechazo de trasplantes, infarto de miocardio, etc), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteritis de células gigantes, prostatitis, uveítis, soriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y sepsis.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o la inhibición de trastornos oculares que incluyen cataratas, uveítis, y degeneración macular y en el tratamiento de condiciones de la piel tales como envejecimiento, alopecia, y acné.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o la inhibición de trastornos metabólicos tales como trastornos del metabolismo de lípidos, apetito (por ejemplo anorexia nerviosa y bulimia), o diabetes tipo II.

Los compuestos de esta invención también son útiles en el tratamiento o la inhibición de trastornos hemorrágicos tales



como telangiectasia hemorrágica hereditaria, sangrado uterino disfuncional, y choque hemorrágico.

Los compuestos de esta invención son útiles en estados de enfermedad en los cuales la amenorrea es ventajosa, por ejemplo, leucemia, ablaciones endometriales, enfermedad renal o hepática crónica o enfermedades o trastornos de la coagulación.

Se entiende que la dosificación eficaz de los compuestos activos de esta invención pueden variar según el compuesto particular que se utilice, la forma de administración, la condición, y su severidad, la condición que se está tratando, así como los diferentes factores físicos relacionados con el individuo al que se está tratando. Se proyecta que los compuestos de esta invención se administrarán en una dosificación diaria oral de 0,05 mg a 30 mg por kilogramo de peso corporal, preferentemente se administrarán en dosis divididas de dos a seis veces por día, o en una forma de liberación sostenida. Para la mayor parte de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de 3,5 mg a 2100 mg, preferentemente de 3,5 mg a 5 mg. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente es de 3,5 mg a 2100 mg y puede ajustarse para proporcionar el resultado terapéutico óptimo.

Los compuestos de esta invención pueden formularse puros o con un portador farmacéutico para la administración, cuya proporción está determinada por la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la

práctica farmacológica habitual. El portador farmacéutico puede ser sólido o líquido.

Un portador sólido puede incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, agentes edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares para la compresión, ligantes, o agentes de desintegración de tabletas; también puede ser un material encapsulante. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido.

Las formas de unitarias de dosificación sólidas o composiciones tales como tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas, polvos, y similares pueden contener un ligante portador sólido tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrador tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa, o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo precedente, un portador líquido tal como un aceite graso. Otros diferentes materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la dosificación unitaria. Por ejemplo, las tabletas se pueden recubrir con laca, azúcar o ambas.

Se usan portadores líquidos en la preparación de formas de dosificación líquidas tales como soluciones, suspensiones,

dispersiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsionadores, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmorreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene parcialmente los aditivos precedentes, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetilcelulosa de sodio); alcoholes, que incluyen alcoholes monohídricos tales como etanol y alcoholes polihídricos tales como glicoles y sus derivados; lecitinas y aceites tales como aceite de coco fraccionado y aceite de araquís. Para la administración parenteral, el portador líquido también puede ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son útiles en composiciones en forma líquida estéril para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica líquida tal como un jarabe o un elixir puede contener, además de uno o más portadores líquidos y los ingredientes activos, un agente edulcorante tal como

sucrosa, conservantes tales como metil y propil parabenos, un colorante o un agente colorante farmacéuticamente aceptable, o un agente saborizante tal como un saborizante de cereza o naranja.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse en forma intraocular o parenteral, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o suspensiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida siempre que exista una inyectabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene un portador líquido, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de ellos, y aceites vegetales. El portador líquido puede mezclarse adecuadamente con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía rectal o vaginal en la forma de un supositorio convencional. Para la administración mediante inhalación o insuflación intranasal o intrabronquial, los

compuestos de esta invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que puede entonces utilizarse en la forma de un aerosol. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en forma tópica, o también en forma transdérmica usando un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, que es no tóxico para la piel, y permite la administración del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El portador puede tomar numerosas formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y aparatos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. Las pastas que comprenden polvos absorbentes dispersados en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo también pueden ser adecuados. Una variedad de aparatos oclusivos se puede utilizar para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros aparatos oclusivos son conocidos en la bibliografía.

A continuación se describe la preparación de compuestos representativos de esta invención. Se determinó que compuestos que se describen como homogéneos eran el 98% o más de un solo pico (exclusivo de los enantiómeros) mediante análisis cromatográfico de fase invertida analítica con una detección de radiación ultravioleta de 254 nm. Los puntos de fusión se informan sin corregir en grados centígrados. Los datos de

radiación infrarroja se informan como números de onda a la absorción máxima,  $\nu_{max}$ , en centímetros recíprocos,  $cm^{-1}$ . Los datos del espectro de masa se informan como la relación de masa a carga,  $m/z$ ; y para los datos del espectro de masa de alta resolución, se informan las masas calculadas y halladas experimentalmente,  $[M+H]^+$ , para las fórmulas neutras M. Los datos de la resonancia magnética nuclear se informan como  $\delta$  en partes por millón (ppm) en el campo debajo del estándar, tetrametilsilano; junto con los parámetros del solvente, el núcleo y el campo. Las constantes de acoplamiento homonuclear espín-espín se informan como valores de  $J$  en hertz; y las multiplicidades se informan como un: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; q, quinteto; o br, ensanchado. Los elementos o grupos escritos en bastardilla son aquellos responsables de los corrimientos químicos. Las asignaciones de corrimientos químicos de  $^{13}C$  NMR se hicieron mediante la comparación razonable con una determinación de asignaciones de corrimiento químico total para el Ejemplo 1, Paso a. Los rendimientos que se dan a continuación tienen propósitos informativos y pueden variar de acuerdo con condiciones experimentales y técnicas individuales.

#### EJEMPLO 1

Paso a)

##### **5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de fenantridina (3,58 g, 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se enfrió a  $-30^{\circ}C$  y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de

1,4 M metililitio en éter dietílico (14,5 ml, 20,3 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se trató con cloruro de 4-metoxibencensulonilo (4,12 g, 20 mmol), como un sólido, en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en hidróxido de sodio 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de ácido clorhídrico 1N, y una solución de cloruro de sodio acuosa, saturada. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo crudo (5,3 g, 73%). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna de Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con una mezcla de éter metil terc-butílico - hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de éter dietílico - hexano dio el compuesto del título (2,02 g, 5,6 mmol, 28%) como un sólido cristalino, incoloro, homogéneo, punto de fusión  $167^{\circ}\text{C}$ - $169^{\circ}\text{C}$ .

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 366 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$ : 1595, 1585, 1495, 1430, 1330, 1260, 1160, 1080, 770, 720  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H, ArH-4), 7,43 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-10), 7,42 (td,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H, ArH-3), 7,38 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-2), 7,23 (dd,  $J = 7,3, 1,1$ , Hz,

1H, ArH-7), 7,17 (td,  $J = 7,3, 1,2$  Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (td,  $J = 7,5, 1,1$  Hz, 1H, ArH-9), 6,94 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,54 (ddd,  $J = 9,0, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,42 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 162,2 (s, 1C, ArC'-4'), 136,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,5 (s, 1C, ArC-4a), 129,3 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,4 (s, 1C, ArC'-1'), 128,3 (s, 1C, ArC-10a), 128,2 (s, 1C, ArC-3), 128,1 (s, 1C, ArC-8), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,4 (s, 1C, ArC-9), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 113,4 (s, 2C, ArC'-3',5'), 55,5 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 53,9 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Experimentos adicionales (NOE, COSY, HSQC, HMBC) confirmaron asignaciones estructurales y corrimientos químicos;

análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83.

Hallado: C, 69,19; H, 5,24; N, 3,82.

Paso b)

#### 4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,73 g, 2,0 mmol) y ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol). Después agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuosa, una solución de



cloruro sodio acuosa, saturada, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío hacia un residuo crudo (1,0 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min. y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de éter dietílico - hexano dio el compuesto del título (0,525 g, 1,5 mmol, 75%) como un sólido cristalino, incoloro, homogéneo, punto de fusión 196°C-198°C.

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 350 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3360, 1600, 1585, 1430, 1325, 1150, 1080, 830, 730 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,17 (br s, 1H, -OH-4'), 7,77 (dd,  $J$  = 7,6, 1,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd,  $J$  = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,47 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H, ArH-10), 7,41 (td,  $J$  = 7,5, 1,5 Hz, 1H, ArH-3), 7,36 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,22 (dd,  $J$  = 7,3, 1,2 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 (td,  $J$  = 7,3, 1,2 Hz, 1H, ArH-8), 7,13 (td,  $J$  = 7,3, 1,5 Hz, 1H, ArH-9), 6,84 (ddd,  $J$  = 8,9, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (ddd,  $J$  = 8,9, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,40 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,12 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 161,0 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 129,3 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,3 (s, 1C,

ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-10a), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,4 (s, 1C, ArC-8), 127,3 (s, 1C, ArC-2), 126,8 (s, 1C, ArC-9), 125,9 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 68,36; H, 4,88; N, 3,99.

Hallado: C, 68,05; H, 4,84; N, 3.88.

## EJEMPLO 2

Paso a)

### (S)-5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\*

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina, preparados en el Ejemplo 1, se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada en una columna Chiralpak AD<sub>8</sub> (25 cm x 5 cm), levigando con 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 10,2 minutos, monitoreado 254 nm, se aisló para dar (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\* como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión de 183°C-185°C; T<sub>R</sub> = 10,2 minutos.

$[\alpha]_D^{25} = +242,9^\circ$  (c = 1% solución, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,77 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (t, J = 7,3

Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-9), 6,94 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,54 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83. Hallado: C, 68,97; H, 5,26; N, 3,59.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

Paso b)

**4-[[*(S)*-6-Metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,32 g, 1,02 mmol), ciclohexeno (0,26 ml, 2,54 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,1 ml, 6,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, levigando con diclorometano, para dar 4-[[*(S)*-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol\* (0,25 g, 0,72 mmol, 71%) como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión 176°C-178°C;

$[\alpha]_D^{25} = +298,0^\circ$  (c = 1% solución, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 350 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,15 (s, 1H, OH-4'), 7,78 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-10), 7,42 - 7,35 (m, 2H, ArH-2,3), 7,23 - 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,40 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis Calculado para:  $C_{20}H_{17}NO_3S \cdot 0,30 H_2O$ : C, 67,32; H, 4,97; N, 3,93. Hallado: C, 67,09; H, 4,94; N, 3,70.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

### EJEMPLO 3

Paso a)

#### (R)-5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\*

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina, preparados en el Ejemplo 1, se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD $\odot$  (25 cm x 5 cm), levigando con 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención de 12,5 minutos, monitoreado a 220 nm, se aisló para dar (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\* como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión 183°C-185°C;

$T_R = 12,5$  minutos

$[\alpha]_D^{25} = -239,02^\circ$  (c = 1% solución,  $CHCl_3$ );

MS [(+ESI), m/z]: 366  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,23 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, ArH-9), 6,94 (dd,  $J = 11,4, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,54 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH'-

3',5'), 5,41(q,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H,  $-OCH_3-4'$ ), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-CH_3-6$ );

Análisis calculado para:  $C_{21}H_{19}NO_3S$ : C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83.

Hallado: C, 69,34; H, 5,51; N, 3,6.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó en forma aleatoria.

Paso b)

**4-{[(R)-6-Metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,38 g, 1,04 mmol), ciclohexeno (0,27 ml, 2,61 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,27 ml, 6,27 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano, para dar 4-{[(R)-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\* (0,26 g, 0,74 mmol, 71%) como un solo enantiómero sólido blanco, punto de fusión 181°C-183°C.

$[\alpha]_D^{25} = -287,07^\circ$  (c = 4.33 mg / 50 mL,  $CHCl_3$ );

MS [(-ESI), m/z]: 350 [M-H]<sup>-</sup>;

MS [(+ESI), m/z]: 352 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,17 (s, 1H, OH-4'), 7,78 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-10), 7,42 - 7,35 (m, 2H, ArH-2,3), 7,23 - 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,40 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-CH_3-6$ );

Análisis calculado para  $C_{20}H_{17}NO_3S \cdot 0,50 H_2O$ : C, 66,65; H, 5,03; N, 3,89. Hallado: C, 66,60; H, 4,77; N, 3,61.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

#### EJEMPLO 4

Paso a)

##### **2-Bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,73 g, 2,0 mmol) se calentó a 50°C en ácido acético glacial (20 ml) y se trató gota a gota durante siete horas con bromo en exceso (1,92 g, 12 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se filtró. El filtrado de fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso, saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se lavó nuevamente en secuencia con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N hasta que se obtuvo un extracto básico, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo (0,75 g, 1,7 mmol, 85%). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g), levigando con una mezcla de éter metil terç-butílico - hexano (15:85) a una velocidad de flujo

de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un sólido. La cristalización del sólido a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,43 g, 0,97 mmol, 48%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 192°C-194°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 444/446  $[M+H]^+$ , contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1595, 1585, 1495, 1440, 1330, 1260, 1160, 1080  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,99 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H, ArH-3), 7,57 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH-4), 7,52 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-10), 7,26 (dd,  $J = 7,5, 1,1$ , Hz, 1H, ArH-7), 7,22 (td,  $J = 7,3, 1,1$  Hz, 1H, ArH-8), 7,14 (td,  $J = 7,3, 1,1$  Hz, 1H, ArH-9), 7,01 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,58 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,44 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 3,64 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

$^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 162,4 (s, 1C, ArC'-4'), 136,4 (s, 1C, ArC-6a), 131,8 (s, 1C, ArC-4a), 131,5 (s, 1C), 131,0 (s, 1C), 130,8 (s, 1C), 128,8 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArH'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 127,5 (s, 1C), 127,0 (s, 1C), 126,4 (s, 1C), 126,1 (s, 1C), 123,5 (s, 1C), 120,4 (s, 1C), 113,6 (s, 2C, ArC'-3',5'), 55,5 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 56,76; H, 4,08; N, 3,15. Hallado: C, 56,77; H, 4,04; N, 2,97.

Paso b)

**4-[(2-Bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (333 mg, 0,75 mmol) y ciclohexeno (1,64 g, 20 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (5 ml, 5 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso, saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un residuo naranja crudo (0,5 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) con levigación de gradiente de entre el 10% y el 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,220 g, 0,51 mmol, 68%) como un sólido cristalino blancuzco homogéneo, punto de fusión 201°C-203°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 428/430 [M-H]<sup>-</sup>, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3390, 1600, 1585, 1495, 1430, 1325, 1150, 1130, 1080, 1070, 830 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,21 (br s, 1H, -OH-4'), 7,97 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (dd,  $J$  = 8,6, 2,1 Hz, 1H, ArH-3), 7,54 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H, ArH-4,10), 7,24 (dd,  $J$  = 7,4, 1,6 Hz, 1H, ArH-7), 7,21 (td,  $J$  = 7,4, 1,0 Hz, 1H, ArH-8), 7,14 (td,  $J$



= 7,3, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 6,89 (ddd,  $J$  = 8,8, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,36 (ddd,  $J$  = 8,7, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 161,2 (s, 1C, ArC'-4'), 136,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,0 (s, 1C, ArC-4a), 131,4 (s, 1C), 130,9 (s, 1C), 130,7 (s, 1C), 128,8 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127,5 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 126,6 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 123,4 (s, 1C), 120,2 (s, 1C), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 53,7 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 55,82; H, 3,75; N, 3,25.

Hallado: C, 55,5; H, 3,63; N, 3,15.

#### EJEMPLO 5

Paso a)

#### 5-[(4-Metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (1,79 g, 10 mmol), metillitio 1,4 M en éter dietílico (7,25 ml, 10,15 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metil-bencenosulfonilo (2,21 g, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a; y dio después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo-hexano, 5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (2,1 g, 5,5 mmol, 55%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 171°C-173°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 380 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{\max}$  : 1600, 1580, 1490, 1440, 1330, 1270, 1165, 1124, 1080, 910, 770, 725  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,75 (dd,  $J = 7,6, 1,6$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J = 7,6, 1,5$  Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,35 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,22 (dd,  $J = 7,4, 1,5$  Hz, 1H, ArH-7), 7,17 (td,  $J = 7,4, 1,2$  Hz, 1H, ArH-8), 7,10 (td,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H, ArH-9), 6,80 (dd,  $J = 8,7, 2,2$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,75 (dd,  $J = 2,3, 0,7$  Hz, 1H, ArH'-2'), 6,53 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,39 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 3,65 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3-4'$ ), 1,77 (s, 3H,  $-\text{CH}_3-3'$ ), 1,12 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3-6$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 160,4 (s, 1C, ArC'-4'), 136,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,7 (s, 1C, ArC-4a), 129,5 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 1C), 128,2 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 126,7 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 125,8 (s, 1C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 109,3 (s, 1C, ArC'-5'), 55,6 (s, 1C,  $-\text{OCH}_3-4'$ ), 53,9 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C,  $-\text{CH}_3-6$ ), 15,5 (s, 1C,  $\text{CH}_3-3'$ );

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,72; H, 5,33; N, 3,57.

Paso b)

**2-Metil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,758 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (10 ml, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en Ejemplo

1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 2-metil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,577 g, 1,58 mmol, 79%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 186°C-188°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 366 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 364 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3410, 1590, 1500, 1325, 1310, 1160, 1120, 1080, 725 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,06 (br s, 1H, -OH-4'), 7,75 (dd,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (dd,  $J$  = 7,9, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH-10), 7,39 (td,  $J$  = 7,5, 1,5 Hz, 1H, ArH-3), 7,35 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,23 (dd,  $J$  = 7,3, 1,1 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 (td,  $J$  = 7,3, 1,1 Hz, 1H, ArH-8), 7,12 (td,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 6,71 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,64 (dd,  $J$  = 8,6, 2,3 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,33 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,38 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, H-6), 1,74 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-3'), 1,12 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 159,2 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC-4a), 129,4 (s, 1C, ArC-10b), 129,3 (s, 1C), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,3 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,8 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,2 (s, 1C), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 124,0 (s, 1C), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 113,3 (s, 1C, ArC'-5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6), 15,4 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-3');

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 69,02; H, 5,24; N, 3,83.

Hallado: C, 69,00; H, 5,20; N, 3,83.

### Ejemplo 6

Paso a)

**2-Bromo-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,4 g, 3,7 mmol) y bromo (4,0 g, 25,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 2-bromo-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,0 g, 2,2 mmol, 59%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 219°C-221°C; MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 458/460  $[M+H]^+$ , contiene un átomo de bromo; IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1590, 1580, 1490, 1480, 1440, 1330, 1260, 1170, 1130  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H, ArH-3), 7,53 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH-4), 7,49 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-10), 7,25 (dd,  $J = 7,5, 1,1$  Hz, 1H, ArH-7), 7,21 (td,  $J = 7,2, 1,0$  Hz, 1H, ArH-8), 7,11 (td,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H, ArH-9), 6,84 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,82 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, ArH'-2'), 6,59 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 3,66 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,79 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-3'), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160,5 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,0 (s, 1C, ArC-4a), 131,6 (s, 1C, ArC-10b), 130,9 (s, 1C), 130,8 (s, 1C), 128,6 (s, 2C), 127,5 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,0 (s, 1C), 126,7 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,1 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 123,4 (s, 1C, ArC-1), 120,4 (s, 1C, ArC-

10), 109,4 (s, 1C, ArC'-5'), 55,7 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6), 15,6 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-3');

Experimentos de NMR adicionales (NOE) confirmaron las asignaciones estructurales de <sup>1</sup>H NMR y los corrimientos químicos;

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 57,65; H, 4,40; N, 3,06. Hallado: C, 57,67; H, 4,21; N, 2,94.

Paso b)

**4-[(2-Bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,535 g, 1,17 mmol), ciclohexeno (2,46 g, 30 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (8 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol (0,348 g, 0,78 mmol, 67%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 193°C-195°C;

MS [(+ESI), m/z]: 444/446 [M+H]<sup>+</sup>, contiene un átomo de bromo;

MS [(-ESI), m/z]: 442/444 [M-H]<sup>-</sup>, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3420, 1605, 1590, 1500, 1440, 1325, 1280, 1160, 1120 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,13 (br s, 1H, -OH-4'), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H, ArH-3), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H, ArH-4), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H, ArH-

10), 7,26 (dd,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, ArH-7), 7,22 (td,  $J = 7,3, 0,9$ , Hz, 1H, ArH-8), 7,13 (td,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H, ArH-9), 6,77 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, ArH'-2'), 6,68 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,37 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,40 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 1,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-3'), 1,12 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 159,4 (s, 1C, ArC'-4'), 136,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,1 (s, 1C, ArC-4a), 131,5 (s, 1C, ArC-10b), 130,9 (s, 1C), 130,7 (s, 1C), 129,3 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,0 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 126,2 (s, 1C), 126,1 (s, 1C), 126,0 (s, 1C), 124,2 (s, 1C), 123,4 (s, 1C, ArC-1), 120,2 (s, 1C, ArC-10), 113,4 (s, 1C, ArC'-5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6), 15,4 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-3');

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 56,76; H, 4,08; N, 3,15. Hallado: C, 56,62; H, 3,74; N, 3,02.

### EJEMPLO 7

Paso a)

#### 6-Butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (3,58 g, 20 mmol), n-butililitio 1,6 M en hexanos (13,0 ml, 20,8 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (4,12 g, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (5,16 g, 12,6

mmol, 63%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 127°C-129°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 408  $[M+H]^+$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1595, 1580, 1495, 1330, 1270, 1170  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,75 (dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd,  $J = 7,9, 1,2$  Hz, 1H, ArH-4), 7,43 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-10), 7,41 (td,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H, ArH-3), 7,36 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-2), 7,20 - 7,15 (m, 2H, ArH-7,8), 7,11 (td,  $J = 7,3, 1,8$  Hz, 1H, ArH-9), 6,93 (ddd,  $J = 9,0, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,52 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,16 (dd,  $J = 9,5, 4,6$  Hz, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,38 - 1,19 (m, 6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0,80 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>);

$^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 162,2 (s, 1C, ArC'-4'), 135,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,5 (s, 1C, ArC-4a), 129,6 (s, 1C, ArC-10b), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,5 (s, 2C, ArC-10a, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-3), 127,9 (s, 1C, ArC-8), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,4 (s, 1C, ArC-9), 126,4 (s, 1C, ArC-7), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 113,4 (s, 2C, ArC'-3',5'), 58,0 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 33,8 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,5 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21,4 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,8 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 70,73; H, 6,18; N, 3,44.

Hallado: C, 70,65; H, 6,05; N, 3,28.

Paso b)

**4-[(6-Butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,815 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,70 g, 45 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (14 ml, 14 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano,

4-[(6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,63 g, 1,6 mmol, 80%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 149°C-151°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 394 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 392 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3320, 1600, 1590, 1500, 1430, 1310, 1280, 1130, 825, 725 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,13 (s, 1H, -OH-4'), 7,75 (dd,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J$  = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-10), 7,39 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,34 (td,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,20 - 7,11 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,83 (ddd,  $J$  = 8,7, 2,9, 1,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,32 (ddd,  $J$  = 8,8, 2,9, 2,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,14 (dd,  $J$  = 9,3, 4,6 Hz, 1H, H-6), 1,39 - 1,16 (m, 6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0,79 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 135,7 (s, 1C, ArC-6a), 132,7 (s, 1C, ArC-4a), 129,6 (s, 1C, ArC-10b), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,5 (s, 2C, ArC-10a, ArC'-1'), 128,1 (s, 1C), 127,8 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 126,3 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57,9 (s, 1C, C-6), 33,9 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,5 (s, 1C, -



$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21,3 (s, 1C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13,8 (s, 1C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,09; H, 6,06; N, 3,53.

### EJEMPLO 8

Paso a)

#### **2-Bromo-6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,22 g, 3,0 mmol) y bromo (0,96 g, 6,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a: y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano, 2-bromo-6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,72 g, 1,5 mmol, 50%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión  $108^\circ\text{C}$ - $111^\circ\text{C}$ ;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 486/488  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$ : 1590, 1580, 1490, 1450, 1330, 1260, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H, ArH-3), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH-4), 7,50 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-10), 7,23 - 7,19 (m, 2H, ArH-7,8), 7,13 (td,  $J = 7,8, 2,0$  Hz, 1H, ArH-9), 6,98 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 1,8$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,56 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 1,8$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,17 (dd,  $J = 9,3, 4,4$  Hz, 1H, H-6), 3,62

(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,37 - 1,20 (m, 6H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 162,3 (s, 1C, ArC'-4'), 135,7 (s, 1C, ArC-6a), 131,8 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C), 131,0 (s, 2C), 130,6 (s, 1C), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,5 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 126,5 (s, 1C), 126,4 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-10), 120,4 (s, 1C), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57,9 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 33,9 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,5 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21,3 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,8 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 59,26; H, 4,97; N, 2,88.

Hallado: C, 59,00; H, 4,82; N, 2,75.

Paso b)

#### 4-[(2-Bromo-6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,565 g, 1,16 mmol), ciclohexeno (2,46 g, 30 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (8 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(2-bromo-6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,404 g, 0,85 mmol, 74%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 178°C-180°C;

MS [(-ESI), m/z]: 470/472 [M-H]<sup>-</sup>, contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido), ν<sub>max</sub>: 3320, 1600, 1580, 1500, 1430, 1310, 1280, 1130, 1080, 830 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,21 (br s, 1H, -OH-4'), 7,96 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H, ArH-3), 7,54 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH-4), 7,53 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-10), 7,22 - 7,21 (m, 2H, ArH-7,8), 7,19 - 7,13 (m, 1H, ArH-9), 6,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,35 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,15 (dd,  $J = 9,2, 4,1$  Hz, 1H, H-6), 1,38 - 1,17 (m, 6H,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 0,80 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 161,1 (s, 1C, ArC'-4'), 135,9 (s, 1C, ArC-6a), 132,0 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C), 130,9 (s, 1C), 130,6 (s, 1C), 128,7 (s, 1C), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127,5 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 126,8 (s, 1C), 126,5 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-1), 120,2 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 57,9 (s, 1C, C-6), 33,9 (s, 1C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27,5 (s, 1C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21,3 (s, 1C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13,8 (s, 1C,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ );

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{BrNO}_3\text{S}$ : C, 58,48; H, 4,69; N, 2,97.

Hallado: C, 58,65; H, 4,80; N, 2,99.

#### EJEMPLO 9

Paso a)

##### 5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (5,37 g, 30,0 mmol), fenillitio 1,8 M en ciclohexano-éter dietílico (70/30), (17,0 ml, 30,6 mmol), y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (6,20 g, 30,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter

dietílico-hexano, 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (8,73 g, 20,4 mmol, 68%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 145°C-147°C.

Paso b)

**4-[(6-Fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (1,07 g, 2,5 mmol), ciclohexeno (4,10 g, 50 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización a partir de una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenil (0,89 g, 2,15 mmol, 86%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 217°C-220°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 412 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3400, 1600, 1590, 1500, 1440, 1320, 1280, 1140, 1085 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,23 (br s, 1H, -OH-4'), 7,74 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H, ArH-10), 7,56 (dd,  $J$  = 7,8, 0,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,40 (dd,  $J$  = 7,9, 1,5 Hz, 1H, ArH-7), 7,32 - 7,25 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (dd,  $J$  = 7,6, 7,2 Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,12 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 7,01 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,96 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,49 (s, 1H, H-6), 6,39 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5');

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 161,2 (s, 1C, ArC'-4'), 139,2 (s, 1C, ArC-6a), 133,1 (s, 1C, ArC-4a), 132,8 (s, 1C), 129,6 (s, 2C), 128,9 (s, 2C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 4C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,7 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 72,62; H, 4,63; N, 3,39.

Hallado: C, 72,35; H, 4,78; N, 3,33.

#### EJEMPLO 10

Paso a)

**(R)-5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina\***

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (3,0 g, 7,02 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna (S,S) Whelk-O® (25 cm x 2 cm), levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 12,61 minutos se aisló como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina\* (1,40 g, 3,27 mmol, 47%) como un solo enantiómero cristalino incoloro homogéneo\*, punto de fusión 145°C-147°C,

$T_R$  = 12.61 minutos

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{\max}$  : 1595, 1580, 1495, 1440, 1340, 1260, 1155, 1095, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{25} = -123,4^\circ$  (c = 1% solución,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,74 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H, ArH-1), 7,56 (dd,  $J = 7,2, 1,1$  Hz, 1H, ArH-10), 7,54 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (dd,  $J = 7,6, 0,8$  Hz, 1H, ArH-7), 7,33 - 7,22 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 7,06 (ddd,  $J = 9,0, 3,1, 2,9$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7,02 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,59 (ddd,  $J = 9,0, 3,1, 2,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6,51 (s, 1H, H-6), 3,64 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3-4'$ );

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 162,4 (s, 1C, ArC'-4'), 139,0 (s, 1C, ArC-6a), 133,0 (s, 1C, ArC-4a), 132,6 (s, 1C), 129,7 (s, 1C), 129,6 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 128,3 (s, 1C), 128,2 (s, 2C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 2C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,8 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C,  $-\text{OCH}_3-4'$ );

Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 73,05; H, 4,95; N, 3,28.

Hallado: C, 72,90; H, 5,05; N, 3,19.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

Paso b)

**4-[[ (R)-6-Fenilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina\* (1,35 g, 3,16 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol) y tribromuro de boro

1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde éter dietílico-hexano, 4-[[*(R)*-6-fenilfenantridin-5(6*H*)-il]sulfonil}fenol\* (0,691 g, 1,67 mmol, 53%) como un solo enantiómero\* cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 208°C-210°C;

MS [(-ESI), *m/z*]: 412 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3410, 1600, 1590, 1500, 1440, 1330, 1280, 1155, 1095, 1020 cm<sup>-1</sup>;

$[\alpha]_D^{25} = -141,0^\circ$  (c = 1% solución, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,23 (br s, 1H, -OH-4'), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, ArH-10), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H, ArH-7), 7,32 - 7,24 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,17 (dd, *J* = 7,6, 7,2 Hz, 2H, 6-ArH"-3'',5''), 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, 6-ArH"-4''), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, 6-ArH"-2'',6''), 6,97 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,50 (s, 1H, H-6), 6,39 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,8 Hz, 2H, ArH'-3',5');

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 161,2 (s, 1C, ArC'-4'), 139,2 (s, 1C, ArC-6a), 133,1 (s, 1C, ArC-4a), 132,8 (s, 1C), 129,6 (s, 2C), 128,9 (s, 2C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 4C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,7 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 72,62; H, 4,63; N, 3,39. Hallado: C, 71,67; H, 4,80; N, 3,24.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

**EJEMPLO 11**

Paso a)

**(S)-6-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-  
dihidrofenantridina\***

Los enantiómeros de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (3,0 g, 7,02 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada en una columna (S,S) Whelk-O® (25 cm x 2 cm), levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención de 14,15 minutos se aisló como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina\* como un solo enantiómero\* cristalino incoloro homogéneo (1,40 g, 3,27 mmol, 47%), punto de fusión 145°C-147°C;

$T_R = 14.15$  minutos

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 428 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1595, 1580, 1495, 1440, 1340, 1260, 1155, 1095, 1025 cm<sup>-1</sup>;

$[\alpha]_D^{25} = +128,2^\circ$  (c = 1% solución, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,73 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H, ArH-1), 7,56 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H, ArH-10), 7,54 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H, ArH-4), 7,40 (dd,  $J = 7,5, 1,1$  Hz, 1H, ArH-7), 7,33 - 7,22 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 6-ArH"-3",5"), 7,13 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, 6-ArH"-4"), 7,06 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7,02 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H, 6-



ArH"-2",6"), 6,59 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6,51 (s, 1H, H-6), 3,64 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4');

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 162,4 (s, 1C, ArC'-4'), 139,0 (s, 1C, ArC-6a), 133,0 (s, 1C, ArC-4a), 132,6 (s, 1C), 129,7 (s, 1C), 129,6 (s, 1C), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 1C), 128,3 (s, 1C), 128,2 (s, 2C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,4 (s, 2C), 127,0 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,8 (s, 1C, C-6), 55,6 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4');

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 73,05; H, 4,95; N, 3,28.

Hallado: C, 72,66; H, 4,89; N, 3,26.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

Paso b)

**4-{[(S)-6-Fenilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina\* (1,35 g, 3,16 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde éter dietílico-hexano, 4-{[(S)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\* (0,627 g, 1,52 mmol, 48%) como un solo enantiómero\* cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 210°C-212°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 412 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$  : 3410, 1600, 1590, 1500, 1440, 1330, 1280, 1155, 1095, 1020  $\text{cm}^{-1}$ ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +153,3^{\circ}$  ( $c = 1\%$  solución,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,22 (br s, 1H, -OH-4'), 7,74 (dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd,  $J = 8,7, 1,8$  Hz, 1H, ArH-10), 7,56 (dd,  $J = 7,9, 0,9$  Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1H, ArH-7), 7,32 - 7,24 (m, 4H, ArH-2,3,8,9), 7,18 (dd,  $J = 7,6, 7,0$  Hz, 2H, 6-ArH"-3",5"), 7,12 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H, 6-ArH"-4"), 7,02 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, 6-ArH"-2",6"), 6,97 (ddd,  $J = 8,7, 2,9, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,49 (s, 1H, H-6), 6,39 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-3',5');

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 161,1 (s, 1C, ArC'-4'), 139,2 (s, 1C, ArC-6a), 133,1 (s, 1C, ArC-4a), 132,8 (s, 1C), 129,6 (s, 2C), 128,9 (s, 2C), 128,5 (s, 1C), 128,2 (s, 4C), 128,1 (s, 2C), 127,9 (s, 1C), 127,3 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,7 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 72,62; H, 4,63; N, 3,39.

Hallado: C, 72,43; H, 4,67; N, 3,28.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

## EJEMPLO 12

Paso a)

### 2-Bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (4,27 g, 10 mmol) se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$  en

ácido acético glacial (20 ml) y se trató gota a gota durante tres horas con bromo en exceso (8,0 g, 50 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y el precipitado se filtró. El filtrado de fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se lavó nuevamente en secuencia con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N hasta que se obtuvo un extracto básico, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo (4,0 g, 7,9 mmol, 79%). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía preparativa repetitiva en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con diclorometano a una velocidad de flujo de 25 ml/min; para dar, después de la evaporación de las fracciones apropiadas, un compuesto monobromo y un compuesto dibromo, ambos como sólidos. La cristalización del compuesto monobromo desde una mezcla de diclorometano-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (1,4 g, 2,76 mmol, 28%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 209°C-211°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 506/508  $[M+H]^+$ , contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1590, 1580, 1500, 1490, 1440, 1330, 1270, 1170, 1020  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,94 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd,  $J = 7,6, 0,9$  Hz, 1H, ArH-10), 7,49 (s, 2H, ArH-3,4), 7,43 (dd,  $J = 7,4, 1,3$  Hz, 1H, ArH-7), 7,30 (td,  $J = 7,4, 1,3$

Hz, 1H, ArH-8), 7,24 (td,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H, ArH-9), 7,22 - 7,15 (m, 3H, 6-ArH"-3",4",5"), 7,11 (ddd,  $J = 8,9, 3,0, 2,1$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,99 (dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz, 2H, 6-ArH"-2",6"), 6,62 (ddd,  $J = 9,0, 3,0, 2,1$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 6,54 (s, 1H, H-6), 3,65 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4');

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 162,5 (s, 1C, ArC'-4'), 138,7 (s, 1C, ArC-6a), 132,7 (s, 1C, ArC-4a), 132,3 (s, 1C), 131,8 (s, 1C), 131,1 (s, 1C), 130,6 (s, 1C), 128,8 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,7 (s, 1C), 128,4 (s, 2C), 128,3 (s, 2C), 128,2 (s, 2C), 127,5 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 126,4 (s, 1C), 123,9 (s, 1C, ArC-10), 120,4 (s, 1C), 113,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,6 (s, 1C, C-6), 55,6 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4');

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 61,67; H, 3,98; N, 2,77. Hallado: C, 61,56; H, 4,06; N, 2,72.

Paso b)

**4-[(2-Bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (1,01 g, 2,0 mmol) y ciclohexeno (3,70 g, 45 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con

acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un residuo naranja crudo (1,10 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 30% de éter metil terciario en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,845 g, 1,72 mmol, 86%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 262°C-265°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 490/492  $[M-H]^-$ , contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3400, 1600, 1590, 1500, 1490, 1440, 1430, 1330, 1145, 830, 760  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,29 (s, 1H, -OH-4'), 7,95 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H, ArH-1), 7,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-10), 7,49 (s, 2H, ArH-3,4), 7,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H, ArH-7), 7,33 - 7,24 (m, 2H, ArH-8,9), 7,22 - 7,13 (m, 3H, 6-ArH''-3'',4'',5''), 7,02 - 6,99 (m, 4H, ArH'-2',6', 6-ArH''-2'',6''), 6,52 (s, 1H, H-6), 6,42 (ddd,  $J = 8,9, 2,1, 1,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5');

$^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 161,4 (s, 1C, ArC'-4'), 138,9 (s, 1C, ArC-6a), 132,9 (s, 1C, ArC-4a), 132,4 (s, 1C), 131,7 (s, 1C), 131,0 (s, 1C), 130,5 (s, 1C), 128,9 (s, 2C), 128,6 (s, 1C), 128,4 (s, 1C), 128,3 (s, 3C), 128,2 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 126,9 (s, 2C), 126,7 (s, 1C), 126,3 (s, 1C), 123,8 (s, 1C, ArC-10), 120,2 (s, 1C), 114,9 (s, 2C, ArC'-3',5'), 59,6 (s, 1C, C-6);

Análisis calculado para  $C_{25}H_{18}BrNO_3S$ : C, 60,98; H, 3,68; N, 2,84.

Hallado: C, 60,69; H, 3,63; N, 2,72.

**ERJEMPLO 13**

Paso a)

**2-Bromo-5-[(3-bromo-4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina**

Una suspensión agitada de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (4,27 g, 10 mmol) se calentó a 50°C en ácido acético glacial (20 ml) y se trató gota a gota durante tres horas con exceso de bromo (8,0 g, 50 mmol). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo, y el precipitado se filtró. El filtrado de fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de hidróxido de sodio acuoso hasta que se obtuvo un extracto básico, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo (4,0 g, 7,9 mmol, 79%). El sólido crudo se purificó mediante cromatografía preparativa repetitiva sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con diclorometano a una velocidad de flujo de 25 ml/min; para dar un compuesto monobromo y un compuesto dibromo, ambos como sólidos. La cristalización del compuesto dibromo desde una mezcla de acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,663 g, 1,13 mmol, 11%) como un

sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 205°C-207°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 584/586/588  $[M+H]^+$ , contiene dos átomos de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1580, 1480, 1440, 1330, 1270, 1170  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-10), 7,52 (dd,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H, ArH-3), 7,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, ArH-4), 7,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, ArH-7), 7,32 (td,  $J = 7,4, 1,2$  Hz, 1H, ArH-8), 7,28 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, ArH'-2'), 7,24 (td,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H, ArH-9), 7,20 (td,  $J = 7,4, 1,7$  Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,15 (tt,  $J = 7,0, 1,3$  Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 7,07 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,99 (dd,  $J = 7,1, 0,9$  Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, ArH'-5'), 6,57 (s, 1H, H-6), 3,75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4');

Análisis calculado para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 53,35; H, 3,27; N, 2,39. Hallado: C, 53,18; H, 3,24; N, 2,34.

Paso b)

**2-Bromo-4-[(2-bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 2-bromo-5-[(3-bromo-4-metoxifenil)sulfonil]-6-fenil-5,6-dihidrofenantridina (0,527 g, 0,9 mmol) y ciclohexeno (2,05 g, 25 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6 ml, 6 mmol). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (10 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de

sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó al vacío a un residuo naranja crudo (0,5 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 30% de éter metil t-butilico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio después de la evaporación del solvente un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,322 g, 0,56 mmol, 63%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 237°C-239°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 568/570/572  $[M-H]^-$ , contiene dos átomos de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3480, 1575, 1480, 1440, 1360, 1330, 1175  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,18 (s, 1H, -OH-4'), 7,97 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (dd,  $J$  = 7,6, 0,9 Hz, 1H, ArH-10), 7,50 (dd,  $J$  = 8,6, 2,2 Hz, 1H, ArH-3), 7,47-7,45 (m, 2H, ArH-4,7), 7,33 (td,  $J$  = 7,4, 1,2 Hz, 1H, ArH-8), 7,26 (td,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 7,23 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H, ArH'-2'), 7,20 (td,  $J$  = 7,4, 1,7 Hz, 2H, 6-ArH''-3'',5''), 7,16 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, 6-ArH''-4''), 6,99 (dd,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 2H, 6-ArH''-2'',6''), 6,92 (dd,  $J$  = 8,6, 2,4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,58 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H, ArH'-5'), 6,54 (s, 1H, H-6);

$^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 158,2 (s, 1C, ArC'-4'), 138,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 132,1 (s, 1C), 131,9 (s,



1C), 131,7 (s, 1C), 131,1 (s, 1C), 130,7 (s, 1C), 128,8 (s, 1C), 128,3 (s, 2C), 128,2 (s, 4C), 127,6 (s, 2C), 127,0 (s, 2C), 126,4 (s, 1C), 123,8 (s, 1C, ArC-10), 120,6 (s, 1C), 115,3 (s, 1C, ArC'-5'), 109,1 (s, 1C, ArC'-3'), 59,6 (s, 1C, C-6);

Los experimentos de NMR adicionales (NOE) confirmaron las asignaciones estructurales de  $^1\text{H}$  NMR y los corrimientos químicos;

Análisis calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_3\text{S}$ : C, 52,56; H, 3,00; N, 2,45. Hallado: C, 52,63; H, 3,08; N, 2,30.

#### EJEMPLO 14

Paso a)

**6-terc-Butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de fenantridina (7,16 g, 40 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$ , y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de terc-butillitio 1,7 M en pentano (24 ml, 40,8 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (8,27 g, 40 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en hidróxido de sodio acuoso 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través

de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo crudo (16,2 g, 99%). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando on una mezcla de éter metil terc-butílico-hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (3,7 g, 9,1 mmol, 23%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 156°C-158°C.

Paso b)

**4-[(6-terc-Butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-terc-butyl-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,815 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano,

**4-[(6-terc-butylfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol** (0,598 g, 1,52 mmol, 76%) como un sólido cristalino blancuzco homogéneo, punto de fusión 192°C-194°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 392 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3420, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1420, 1320, 1280, 1140, 1130, 1090, 1060, 840, 750 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,14 (s, 1H, -OH-4'), 7,73 (dd,  $J$  = 7,8, 1,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (dd,  $J$  = 7,9, 1,2 Hz, 1H, ArH-4), 7,50 (dd,  $J$  = 7,8, 2,1 Hz, 1H, ArH-10), 7,38 (td,  $J$  = 7,4, 1,6 Hz, 1H, ArH-3), 7,31 (td,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-2), 7,19 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,84 (ddd,  $J$  = 8,9, 2,1, 1,9 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,31 (ddd,  $J$  = 8,7, 2,1, 1,9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,94 (s, 1H, H-6), 0,70 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 134,9 (s, 1C, ArC-6a), 131,7 (s, 1C, ArC-4a), 130,4 (s, 1C, ArC-10b), 130,3 (s, 1C, ArC-4), 129,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,5 (s, 1C, ArC-8), 127,0 (s, 3C, ArC-2,7,9), 123,5 (s, 1C, ArC-1), 122,8 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 36,8 (s, 1C, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-6), 26,5 (s, 3C, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 69,89; H, 6,02; N, 3,54.

### EJEMPLO 15

Paso a)

**(R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-**

**dihidrofenantridina**

Los enantiómeros de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (4,26 g, 10,45 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna (S,S) Whelk-O® (25 cm x 2 cm), levigando con 10% 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío,

el pico uno con un tiempo de retención de 11,88 minutos como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio (R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina\* (1,47 g, 3,61 mmol, 35%) como un solo enantiómero\* cristalino (agujas), incoloro, transparente, homogéneo, punto de fusión 157°C-158°C;

$T_R = 11,88$  minutos

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 408  $[M+H]^+$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1595, 1580, 1495, 1480, 1340, 1260, 1160, 1020, 830, 740  $cm^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{25} = -275.16^\circ$  ( $c = 5,257$  mg / 0,526 mL,  $CHCl_3$ );

Pureza Enantiomérica: 99,7% mediante HPLC quirral;

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7,72 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-1), 7,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd,  $J = 5,7, 2,4$  Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (td,  $J = 7,3, 0,9$  Hz, 1H, ArH-3), 7,33 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-2), 7,16 - 7,13 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,95 (ddd,  $J = 8,7, 2,9, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,52 (ddd,  $J = 8,7, 2,9, 2,7$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,95 (s, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H,  $-OCH_3-4'$ ), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 162,1 (s, 1C, ArC'-4'), 134,8 (s, 1C, ArC-6a), 131,5 (s, 1C, ArC-4a), 130,5 (s, 1C, ), 130,3 (s, 1C), 129,2 (s, 1C), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,3 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-10), 122,8 (s, 1C), 113,3 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,5 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C,  $-OCH_3-4'$ ), 36,8 (s, 1C,  $-C(CH_3)_3-6$ ), 26,5 (s, 3C,  $-C(CH_3)_3-6$ );

Análisis calculado para  $C_{24}H_{25}NO_3S$ : C, 70,73; H, 6,18; N, 3,44.

Hallado: C, 70,48; H, 6,32; N, 3,24.

\*La configuración absoluta se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso b)

**4-[[ (R)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,35 g, 3,31 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 12, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[[ (R)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\* (1,1 g, 2,8 mmol, 84%) como un solo enantiómero\* cristalino, incoloro, homogéneo, punto de fusión 187°C-189°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 392 [M-H]<sup>-</sup>;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 394 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Slidó),  $\nu_{max}$ : 3400, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1330, 1280, 1210, 1150, 1090, 1060, 830, 740 cm<sup>-1</sup>;

$[\alpha]_D^{25} = -305.4^\circ$  (c = 1% solución, CHCl<sub>3</sub>);

Pureza Enantiomérica: 99,9% mediante HPLC quiral;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,13 (s, 1H, -OH-4'), 7,73 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, ArH-4), 7,50 (dd,  $J$  = 3,8, 3,2 Hz, 1H, ArH-10), 7,38 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,31 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-2), 7,19 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,85 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,32 (d,

$J = 8,7$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,94 (s, 1H, H-6), 0,70 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 134,9 (s, 1C, ArC-6a), 131,7 (s, 1C, ArC-4a), 130,4 (s, 1C, ArC-10b), 130,3 (s, 1C, ArC-4), 129,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,5 (s, 1C, ArC-8), 127,1 (s, 1C, ArC-2), 127,0 (s, 2C, ArC-7,9), 123,5 (s, 1C, ArC-1), 122,7 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 36,8 (s, 1C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6), 26,5 (s, 3C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6);

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.  
Hallado: C, 70,17; H, 5,91; N, 3,42.

\*La configuración absoluta se asignó mediante la comparación de las propiedades físicas y ópticas de los materiales iniciales y otros enantiómeros ópticos, y los resultados de los experimentos de difracción de rayos X de un solo cristal en (R)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina y 4-[[[(S)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol.

#### EJEMPLO 16

Paso a)

**(S)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina\***

Los enantiómeros de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (4,26 g, 10,45 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada en una columna (S,S) Whelk-O® (25 cm x 2 cm),

levigando con 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 14,25 minutos se aisló como un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio (S)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina\* (1,47 g, 3,61 mmol, 35%) como un solo enantiómero\* cristalino, incoloro, homogéneo (agujas), punto de fusión 156°C-158°C;

$T_R = 14.25$  minutos

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 408  $[M+H]^+$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1595, 1580, 1495, 1480, 1340, 1260, 1160, 1020, 830, 740  $cm^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{25} = +272,81^\circ$  ( $c = 5,364$  mg / 0,536 mL,  $CHCl_3$ );

Pureza Enantiomérica: 99,5% mediante HPLC quiral;

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7,73 (dd,  $J = 7,8, 1,1$  Hz, 1H, ArH-1), 7,65 (dd,  $J = 8,1, 1,1$  Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd,  $J = 5,5, 2,9$  Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-3), 7,33 (td,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H, ArH-2), 7,17 - 7,13 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,95 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,51 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,95 (s, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H,  $-OCH_3-4'$ ), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 162,1 (s, 1C, ArC'-4'), 134,8 (s, 1C, ArC-6a), 131,5 (s, 1C, ArC-4a), 130,5 (s, 1C), 130,3 (s, 1C), 129,2 (s, 1C), 128,6 (s, 1C), 128,5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,3 (s, 1C), 128,1 (s, 1C), 127,5 (s, 1C), 127,2 (s, 1C), 127,1 (s, 1C), 123,5 (s, 1C, ArC-10), 122,8 (s, 1C), 113,3 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,5 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C,  $-OCH_3-4'$ ), 36,8 (s, 1C,  $-C(CH_3)_3-6$ ), 26,5 (s, 3C,  $-C(CH_3)_3-6$ );

Análisis calculado para  $C_{24}H_{25}NO_3S$ : C, 70,73; H, 6,18; N, 3,44.

Hallado: C, 70,69; H, 6,04; N, 3,27.

\*La configuración absoluta se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso b)

**4-{[(S)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,35 g, 3,31 mmol), ciclohexeno (6,16 g, 75 mmol), y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (20 ml, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 12, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-{[(S)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenil\* (0,975 g, 2,49 mmol, 75%) como un solo enantiómero\* cristalino (prismas) incoloro homogéneo, punto de fusión 187°C-189°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 392 [M-H]<sup>-</sup>;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 394 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3470, 3400, 1600, 1580, 1500, 1480, 1430, 1320, 1280, 1160, 1150, 1090, 1060, 830, 740  $cm^{-1}$ ;

$[\alpha]_D^{25} = +310,5^\circ$  (c = 1% solución,  $CHCl_3$ );

Pureza Enantiomérica: 100,0% mediante HPLC quiral;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 10,09 (s, 1H, -OH-4'), 7,69 (dd,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J = 8,0, 1,3$  Hz, 1H, ArH-4), 7,46 (dd,  $J = 5,3, 2,0$  Hz, 1H, ArH-10), 7,34 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-3), 7,27 (td,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H, ArH-2), 7,15



- 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,81 (ddd,  $J = 8,8, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,28 (ddd,  $J = 8,8, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,90 (s, 1H, H-6), 0,67 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 161,6 (s, 1C, ArC'-4'), 135,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,4 (s, 1C, ArC-4a), 131,1 (s, 1C, ArC-10b), 131,0 (s, 1C, ArC-4), 129,8 (s, 1C, ArC-10a), 129,3 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,8 (s, 1C, ArC'-1'), 128,7 (s, 1C, ArC-3), 128,2 (s, 1C, ArC-8), 127,7 (s, 3C, ArC-2,7,9), 124,1 (s, 1C, ArC-1), 123,4 (s, 1C, ArC-10), 115,2 (s, 2C, ArC'-3',5'), 66,1 (s, 1C, C-6), 37,4 (s, 1C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6), 27,2 (s, 3C,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -6);

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,17; H, 5,93; N, 3,46.

\*La configuración absoluta se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

#### EJEMPLO 17

Paso a)

#### **2-Bromo-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,43 g, 3,5 mmol) y bromo (4,0 g, 25,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a; y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano, 2-bromo-6-terc-butil-5-[(4-

metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,13 g, 2,32 mmol, 66%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 195°C-198°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 486/488  $[M+H]^+$ , contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1595, 1580, 1500, 1480, 1440, 1330, 1270, 1160  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,94 (s, 1H, ArH-1), 7,58 (m, 2H, ArH-3,4), 7,19 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, ArH-10), 7,20 - 7,14 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,99 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 1,9$  Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,55 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 1,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), ), 4,97 (s, 1H, H-6), 3,62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 162,3 (s, 1C, ArC'-4'), 134,1 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 131,6 (s, 1C, ArC-10b), 131,0 (s, 1C, ArC-4), 130,1 (s, 1C, ArC-10a), 129,3 (s, 1C, ArC'-1'), 129,0 (s, 1C, ArC-3), 128,5 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,4 (s, 1C, ArC-8), 127,8 (s, 1C, ArC-2), 127,7 (s, 1C, ArC-9), 126,1 (s, 1C, ArC-7), 123,2 (s, 1C, ArC-10), 120,1 (s, 1C, ArC-1), 113,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 55,5 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 36,9 (s, 1C, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-6), 26,5 (s, 3C, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 59,26; H, 4,97; N, 2,88. Hallado: C, 59,07; H, 5,03; N, 2,67.

Paso b)

#### 4-[(2-Bromo-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-terc-butil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,610 g, 1,25 mmol), ciclohexeno (3,28 g, 40 mmol) y

tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (10 ml, 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b, y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-[(2-bromo-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,440 g, 0,93 mmol, 75%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 245°C-247°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 470/472  $[M-H]^-$ , contiene un átomo de bromo;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 472/474  $[M+H]^+$ , contiene un átomo de bromo;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3400, 1600, 1580, 1495, 1480, 1440, 1320, 1150, 1145, 1080, 1060, 840  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,20 (s, 1H, -OH-4'), 7,94 (s, 1H, ArH-1), 7,58 - 7,55 (m, 3H, ArH-3,4,10), 7,21 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,89 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 1,9$  Hz, 2H, ArH'-2'-6'), 6,35 (ddd,  $J = 8,9, 2,9, 1,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), ), 4,95 (s, 1H, H-6), 0,71 (s, 9H, terc-butilo);

$^{13}C$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 161,1 (s, 1C, ArC'-4'), 134,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,5 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C, ArC-10b), 130,9 (s, 1C, ArC-4), 130,0 (s, 1C, ArC-10a), 129,2 (s, 1C, ArC'-1'), 129,0 (s, 1C, ArC-3), 128,7 (s, 2C, ArC'-2',6'), 127,7 (s, 2C, ArC-2,8), 126,8 (s, 1C, ArC-9), 126,1 (s, 1C, ArC-7), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 119,9 (s, 1C, ArC-1), 114,7 (s, 2C, ArC'-3',5'), 65,4 (s, 1C, C-6), 36,9 (s, 1C, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-6), 26,5 (s, 3C, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>S: C, 58,48; H, 4,69; N, 2,96. Hallado: C, 58,42; H, 4,70; N, 2,81.

#### EJEMPLO 18

Paso a)

**6-Etil-5-[(4-metoxifenil) sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de fenantridina (25 g, 139 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de etililitio<sup>1</sup> 0,62 M en éter dietílico (225 ml, 139 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante tres a cuatro horas. La reacción se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se enfrió con agua. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrajo con éter dietílico, y la fase orgánica se lavó en secuencia con agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó en vacío, para dar 6-etil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido crudo (26 g, 124 mmol, 89%).

Una solución de 6-etil-5,6-dihidrofenantridina (14 g, 69,2 mmol) en cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (17,2 g, 83 mmol) en piridina (100 ml) se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  toda la noche. El solvente se evaporó en vacío; y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna preparativa sobre gel de sílice, levigando con un gradiente y una mezcla de diclorometano-hexano (50:50 a 100:0). Después de la evaporación del solvente, el residuo se cristalizó desde éter dietílico, dando el compuesto del título (22,8 g, 60,1 mmol, 87%) como un sólido cristalino incoloro, que se caracterizó por LCMS (ES+, FA, CV=5) y  $^1\text{H}$  NMR.

Nota 1: El etillitio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Org. Synth., Coll. Vol. VII, 293.

Paso b)

**4-[(6-Etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una solución agitada y enfriada de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (38 mg, 100  $\mu$ mol) en diclorometano (2 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500  $\mu$ l, 500  $\mu$ mol). Después de que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La mezcla de la reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (600  $\mu$ l). El solvente se removió en vacío para dar el compuesto del título (36,5 mg, 100  $\mu$ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5);

LCMS [(+ESI), m/z]: 366 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,80 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd, J = 7,8, 2.1 Hz, 1H, ArH-4), 7,37 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H, ArH-3), 7,30 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H, ArH-2), 7,28 (d, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H, ArH-10), 7,20 - 7,04 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H-6), 4,96 (s, 1H, -OH), 1,48 (quinteto, J = 7,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

**EJEMPLO 19**

Paso a)

**2-Bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (6,0 g, 15,8 mmol) en diclorometano (800 ml) se trató gota a gota con exceso de bromo (2,1 ml, 41 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo y se agregó bromo adicional (1,0 ml, 10 mmol). La reacción se enfrió y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se lavó en secuencia con una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar un sólido amarillo crudo. El sólido crudo se cristalizó desde una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1) y dio el compuesto del título (6,3 g, 13,8 mmol, 87%) como un sólido cristalino incoloro.

LCMS [(+ES), m/z]: 458/460 [M+H]<sup>+</sup>, contiene un átomo de bromo.

Paso b)

**4-[(2-Bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (45,8 mg, 100 µmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500 µl, 500 µmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso b y dio, después de la evaporación del solvente en vacío, 4-[(2-bromo-6-

etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (44,4 mg, 100  $\mu$ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,71 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H, ArH-1), 7,68 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (dd,  $J$  = 8,7, 2,1 Hz, 1H, ArH-3), 7,26 (dd, 1H, ArH-10), 7,24 - 7,10 (m, 2H, ArH-8-9), 7,16 (dd,  $J$  = 7,5, 2,1 Hz, 1H, ArH-7), 6,95 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,33 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,07 (t, 1H, H-6), 4,83 (s, 1H, -OH-4'), 1,45 (quinteto;  $J$  = 7,5 Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,99 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H, - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### EJEMPLO 20

Paso a)

##### **6-Etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina, etililitio 0,62 M en éter dietílico, y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso a y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde éter dietílico, 6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino incoloro, que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=5) y  $^1\text{H}$  NMR.

Paso b)

##### **4-[(6-Etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (39,3 mg, 100  $\mu$ mol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500  $\mu$ mol, 500  $\mu$ mol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso b y dio, después de la evaporación del solvente en vacío, 4-[(etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol (37,9 mg, 100  $\mu$ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 (dd,  $J = 7,5, 0,9$  Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd,  $J = 7,5, 2,1$  Hz, 1H, ArH-4), 7,40 - 7,03 (m, 6H, ArH-2,3,7,8,9,10), 6,80 (d, 1H, ArH'-2'), 6,75 (dd, 1H, ArH'-6'), 6,20 (d, 1H, ArH'-5') 5,07 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-6), 4,83 (s, 1H, -OH-4'), 1,85 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-3'), 1,44 (quinteto, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,00 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### EJEMPLO 21

Paso a)

#### **2-Bromo-6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina y bromo en exceso de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 19, paso a y dio después de la cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino incoloro que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=5) y  $^1\text{H}$  NMR;



Paso b)

**4-[(2-Bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (47,2 mg, 100  $\mu$ mol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (500  $\mu$ l, 500  $\mu$ mol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18, paso b y dio, después de la evaporación del solvente en vacío, 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol (45,8 mg, 100  $\mu$ mol, 100%), que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5);

LCMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 458/460  $[M+H]^+$ , contiene un átomo de bromo.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,71 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH-1), 7,67 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H, ArH-3), 7,24 (dd, 1H, ArH-10), 7,19 (td,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, ArH-8), 7,16 (td,  $J = 7,2, 1,2$  Hz, 1H, ArH-9), 7,08 (dd,  $J = 9,0, 1,8$  Hz, 1H, ArH-7), 6,83 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H, ArH'-2'), 6,78 (dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,28 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,07 (t, 1H, H-6), 4,90 (s, 1H, -OH-4'), 1,87 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-3'), 1,44 (p,  $J = 7,5$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,00 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EJEMPLO 22**

Paso a)

**5-[(4-Metoxifenil)sulfonil]-{(8\*)-6-[(R\*)-1-metoxipropil]}-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de fenantridina (3,58 g, 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de sec-butillitio 1,3 M en ciclohexano (15,5 ml, 20,15 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (4,12 g, 20 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se diluyó con éter dietílico (80 ml) y el precipitado blanco (primer diastereómero A) (4,0 g, 10,17 mmol, 51%) se filtró.<sup>1,3</sup> El filtrado se vertió en un hidróxido de sodio acuoso 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo crudo (3,87 g, 9,84 mmol, 49%). El aceite crudo se cristalizó desde éter dietílico para dar el compuesto del título, se enriqueció en el segundo diastereómero B.<sup>2,3</sup>

Notas:

1. El precipitado blanco comprendía dos diastereómeros en una relación de 88(A):12(B), y se rotuló primer diastereómero A, (S\*) (R\*) .
2. El sólido cristalizado comprendía dos diastereómeros en una relación de 27(A):73(B), y se rotuló el segundo diastereómero B, (R\*) (R\*) .

3. La relación diastereomérica se determinó mediante cromatografía de fase invertida analítica sobre una columna Chromolith® RP-C-18 (4,6 mm x 100 mm) levigando en forma isocrática con 70% de metanol en agua con 0,1% de ácido trifluoroacético. Diastereómero A, tiempo de retención a 2,36 minutos. Diastereómero B, tiempo de retención a 2,51 minutos. También se utilizó  $^1\text{H}$  NMR para estimar la relación diastereomérica.

Paso b)



El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-[(S\*)-6-[(R\*)-1-metilpropil]]-5,6-dihidrofenantridina (primer diastereómero A, 0,814 g, 2 mmol), ciclohexeno (3,69 g, 45 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (12 ml, 12 mmol) de acuerdo con el procedimiento en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b y dio, después de la purificación cromatográfica y la cristalización desde una mezcla de éter dietílico-hexano, 4-([(S\*)-6-[(R\*)-1-metilpropil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol (0,425 g, 1,08 mmol, 54%) como un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 115°C-118°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 392  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$ : 3430, 1595, 1580, 1500, 1480, 1440, 1320, 1130, 1090, 1075, 830, 725  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,13 (s, 1H, -OH-4'), 7,76 (dd,  $J$  = 7,6, 1,4 Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (dd,  $J$  = 7,8, 1,4 Hz, 1H, ArH-

4), 7,46 (dd,  $J = 7,6, 2,0$  Hz, 1H, ArH-10), 7,39 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-3), 7,34 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-2), 7,19 - 7,14 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,82 (ddd,  $J = 8,7, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,31 (ddd,  $J = 8,8, 2,9, 2,0$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 4,79 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, H-6), 1,26 - 1,21 (m, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,14 - 1,05 (m, 2H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,86 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,69 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 160,9 (s, 1C, ArC'-4'), 133,9 (s, 1C, ArC-6a), 133,3 (s, 1C, ArC-4a), 129,9 (s, 1C, ArC-10b), 129,1 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 2C, ArC'-2',6'), 128,2 (s, 1C, ArC'-1'), 128,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,0 (s, 1C, ArC-3), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,3 (s, 1C, ArH-8), 127,2 (s, 2C, ArC-7,9), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,2 (s, 1C, ArC-10), 114,5 (s, 2C, ArC'-3',5'), 62,5 (s, 1C, C-6), 37,3 (s, 1C, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24,7 (s, 1C, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15,2 (s, 1C, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11,0 (s, 1C, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

Los experimentos de NMR adicionales (NOE, TOCSY) confirmaron las asignaciones estructurales de <sup>1</sup>H NMR y los corrimientos químicos;

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 70,22; H, 5,93; N, 3,43.

### EJEMPLO 23

Paso a)

**5-[(3,4-Dimetoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de fenantridina (3,58 g, 20 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se enfrió a -30°C y se trató gota a

gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de metillitio 1,4 M en éter dietílico (14,5 ml, 20,3 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se trató con cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo (4,73 g, 20 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una hora, se vertió en una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, ácido clorhídrico 1 N, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un sólido amarillo crudo (5,3 g, 67%). La cristalización del sólido desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (2,93 g) y una segunda cosecha (0,8 g) (Total: 3,73 g, 9,43 mmol, 47%) como un sólido cristalino blancuzco homogéneo, punto de fusión  $131^{\circ}\text{C}$ - $133^{\circ}\text{C}$ ;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 396  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$ : 1590, 1505, 1440, 1330, 1275, 1230, 1160, 1130, 1080, 1020, 770, 730  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (dd,  $J = 7,9, 1,1$  Hz, 1H, ArH-4), 7,45 - 7,41 (m, 2H, ArH-3,10), 7,38 (td,  $J = 7,5, 1,1$  Hz, 1H, ArH-2), 7,24 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-7), 7,16 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-8), 7,11 (td,  $J = 7,5, 1,1$  Hz, 1H, ArH-9), 6,60 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,56 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, ArH'-5'), 6,38 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, ArH'-2'), 5,44 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-6), 3,61 (s, 3H, -

OCH<sub>3</sub>-4'), 3,38 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-3'), 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 152,0 (s, 1C, ArC'-4'), 147,6 (s, 1C, ArC'-3'), 136,3 (s, 1C, ArC-6a), 132,6 (s, 1C, ArC-4a), 129,5 (s, 1C, ArC-10b), 128,8 (s, 1C, ArC-4), 128,3 (s, 1C, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-10a), 128,0 (s, 2C, ArC-3,8), 127,5 (s, 1C, ArC-2), 127,4 (s, 1C, ArC-9), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 120,6 (s, 1C, ArC'-6'), 110,4 (s, 1C, ArC'-2'), 108,9 (s, 1C, ArC'-5'), 55,7 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-4'), 55,0 (s, 1C, -OCH<sub>3</sub>-3'), 53,9 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 66,82; H, 5,35; N, 3,54.

Hallado: C, 66,82; H, 5,27; N, 3,22.

Paso b)

**4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,2-diol**

Una suspensión agitada de 5-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (988 mg, 2,5 mmol) y ciclohexeno (4,11 g, 50 mmol) se trató con a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15 mmol). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, al reacción se enfrió con metanol (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La mezcla se lavó en secuencia con una solución de carbonato de potasio acuoso, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en

vacío a un residuo crudo (1,0 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) con levigación de gradiente de entre 10% y 70% de éter metil terciario en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de acetato de etilo-éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,523 g, 1,42 mmol, 57%) como un sólido amorfo incoloro, punto de fusión 163°C-165°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 366 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3400, 1610, 1595, 1520, 1480, 1430, 1340, 1290, 1150, 1075, 775, 730 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9,59 (br s, 1H, -OH-4'), 9,18 (bs, 1H, -OH-3'), 7,79 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,52 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-3), 7,35 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-2), 7,19 - 7,12 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,46 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,41 (dd,  $J$  = 8,4, 2,1 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,32 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,35 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, H-6), 1,12 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 149,5 (s, 1C, ArC'-4'), 144,5 (s, 1C, ArC'-3'), 136,6 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC-4a), 129,2 (s, 1C, ArC-10b), 128,4 (s, 1C, ArC-4), 128,3 (s, 1C, ArC'-1'), 128,1 (s, 1C, ArC-10a), 127,9 (s, 1C, ArC-3), 127,4 (s, 1C, ArC-8), 127,1 (s, 2C, ArC-2,9), 125,9 (s, 1C, ArC-7), 123,7 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 119,1 (s, 1C, ArC'-6'), 114,4 (s, 1C, ArC'-2'), 113,8 (s, 1C, ArC'-5'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,8 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para  $C_{20}H_{17}NO_4S$ : C, 65,38; H, 4,66; N, 3,81.

Hallado: C, 65,02; H, 4,65; N, 3,70.

#### EJEMPLO 24

##### **Ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)- il)sulfonil]benzoico**

Una solución agitada de fenantridina (7,16 g, 40 mmol) en éter dietílico anhidro (40 ml) se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se trató gota a gota bajo nitrógeno a través de una jeringa con una solución de metillitio a 1,4 M en éter dietílico (30 ml, 42 mmol). La solución amarilla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se trató con ácido 5-(clorosulfonil)-2-hidroxibenzoico (9,47 g, 40 mmol) como un sólido en una sola alícuota. La mezcla de la reacción se diluyó con tetrahidrofurano anhidro (40 ml), se calentó a temperatura ambiente, y se agregó una solución de N,N-diisopropiletilamina (25,85 g, 200 mmol) en dimetilformamida anhidra (40 ml). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla de la reacción se vertió en una solución de ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N, agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró y el solvente se evaporó en vacío para dar un sólido amarillo crudo (3,4 g, 21%). El sólido crudo (1,0 g) se purificó mediante cromatografía preparativa de fase invertida sobre una columna Primesphere® 10 C-18 (25 cm x 5 cm), levigando con 56% de acetonitrilo en agua con 0,1% de



ácido trifluoroacético a una velocidad de flujo de 90 ml/min. Después de la evaporación del solvente acetonitrilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el solvente se evaporó en vacío hacia un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,46 g, 1,16 mmol) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 225°C-230°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 394 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3300 (br), 1670, 1605, 1580, 1480, 1440, 1250, 1175, 1080, 775, 730 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,77 (dd,  $J$  = 7,6, 0,9 Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (dd,  $J$  = 7,8, 0,9 Hz, 1H, ArH-4), 7,45 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H, ArH-3), 7,41 - 7,39 (m, 3H, ArH-2,10, ArH'-2'), 7,24 (dd,  $J$  = 7,8, 0,9 Hz, 1H, ArH-7), 7,13 (td,  $J$  = 7,3, 0,9 Hz, 1H, ArH-8), 7,10 (td,  $J$  = 7,3, 1,4 Hz, 1H, ArH-9), 6,93 (dd,  $J$  = 8,7, 2,4 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,51 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 170,2 (s, 1C, -C=O-4'), 163,8 (s, 1C, ArC'-4'), 136,0 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC'-6'), 132,3 (s, 1C, ArC-4a), 130,0 (s, 1C, ArC'-2'), 129,6 (s, 1C, ArC-10b), 129,1 (s, 1C, ArC-10a), 128,4 (s, 1C, ArC'-1'), 128,2 (s, 1C, ArC-3), 128,1 (s, 1C, ArC-8), 127,9 (s, 1C, ArC-2), 127,3 (s, 1C, ArC-9), 126,5 (s, 1C, ArC-4), 126,1 (s, 1C, ArC-7), 123,8 (s, 1C, ArC-1), 123,1 (s, 1C, ArC-10), 116,9 (s, 1C,

ArC'-3'), 112,5 (s, 1C, ArC'-5'), 54,1 (s, 1C, C-6), 21,6 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 63,79; H, 4,33; N, 3,54.

Hallado: C, 63,40; H, 4,29; N, 3,39

#### EjemPlo 25

##### **Etil 2-etoxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benzoato**

Una suspensión agitada de ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-benzoico (0,5 g, 1,26 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0,36 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de yodoetano (0,405 g, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con éter dietílico y agua. La fase orgánica se separó y se lavó en secuencia con una solución de ácido clorhídrico 1 N y agua. Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, la fase orgánica se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el filtrado se evaporó en vacío para dar un producto crudo (0,5 g). el producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con una mezcla de éter metil terc-butílico-hexano (15:85) a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un sólido incoloro. La cristalización del sólido incoloro desde una mezcla de éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,239 g, 0,53

mmol, 42%) como un polvo blanco homogéneo, punto de fusión 113°C-115°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 452 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1710, 1600, 1480, 1440, 1330, 1175, 1150, 1100, 1080, 770, 725 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,72 (dd,  $J$  = 7,5, 1,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd,  $J$  = 7,9, 1,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,41 (td,  $J$  = 7,5, 1,6 Hz, 1H, ArH-3), 7,38 - 7,34 (m, 2H, ArH-2,10), 7,18 (dd,  $J$  = 7,5, 1,2 Hz, 1H, ArH-7), 7,12 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1H, ArH'-2'), 7,10 - 7,05 (m, 2H, ArH-8,9), 7,02 (dd,  $J$  = 8,8, 2,6 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,69 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,37 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,11 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-3'), 3,92 (dq,  $J$  = 14,0, 7,1 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-4') 1,21 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-3'), 1,20 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-4'), 1,10 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 163,5 (s, 1C, -C=O), 160,5 (s, 1C, ArC'-4'), 135,9 (s, 1C, ArC-6a), 132,3 (s, 1C, ArC-4a), 131,7 (s, 1C, ArC'-6'), 129,7 (s, 1C, ArC'-2'), 129,5 (s, 1C, ArC-10b), 128,9 (s, 1C, ArC-10a o ArC'-1'), 128,4 (s, 1C, ArC-3), 128,1 (s, 1C, ArC-8), 127,8 (s, 1C, ArC-2), 127,5 (s, 1C, ArC-9), 127,3 (s, 1C, ArC-4), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,8 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 119,5 (s, 2C, ArC'-3'), 112,9 (s, 1C, ArC'-5'), 64,6 (s, 1C, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-3'), 60,5 (s, 1C, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-4'), 54,1 (s, 1C, C-6), 21,6 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6), 14,1 (s, 1C, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-3'), 14,0 (s, 1C, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-4');

Análisis calculado para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 66,50; H, 5,58; N, 3,10.

Hallado: C, 66,70; H, 5,62; N, 2,84.

#### EJEMPLO 26

**2-(Hidroximetil)-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulf nil]fenol**

Una solución agitada de ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)il)sulfonil]benzoico (1,75 g, 4,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno a través de una jeringa con un complejo de borano-sulfato de metilo 10 M (1,5 ml, 15 mmol). Después de agitar durante cuatro a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con metanol (20 ml), se concentró en vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con una solución acuosa de carbonato de potasio, agua, una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, una solución de ácido clorhídrico 1 N, y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice y se levigó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó en vacío a un aceite crudo (1,2 g). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) con una levigación de gradiente de entre el 10% y el 55% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min; y dio, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro (0,687 g, 1,8 mmol). La cristalización del aceite incoloro desde éter dietílico dio el compuesto del título (0,6 g, 1,57 mmol, 35%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 182°C-184°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 382 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 380 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3520, 3400, 1600, 1590, 1500, 1480, 1440, 1305, 1280, 1155, 1120, 1075, 1010, 730 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,14 (br s, 1H, -OH-4'), 7,76 (dd,  $J = 7,6, 0,9$  Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (dd,  $J = 7,8, 1,1$  Hz, 1H, ArH-4), 7,45 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-10), 7,40 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 1H, ArH-3), 7,35 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-2), 7,18 - 7,09 (m, 4H, ArH-7,8,9, ArH'-2'), 6,71 (dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,34 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,35 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-6), 4,87 (br s, 1H, -CH<sub>2</sub>OH-3'), 4,16 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>OH-3'), 4,07 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>OH-3'), 1,12 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 157,7 (s, 1C, ArC'-4'), 136,5 (s, 1C, ArC-6a), 132,8 (s, 1C, ArC-4a), 129,3 (s, 1C, ArC-10b), 128,7 (s, 1C, ArC-4), 128,6 (s, 1C, ArC'-1'), 128,3 (s, 1C, ArC-10a), 128,1 (s, 1C, ArC-3), 127,8 (s, 1C, ArC-8), 127,3 (s, 1C, ArC-2), 127,2 (s, 1C, ArC-9), 126,7 (s, 1C, ArC'-6'), 126,6 (s, 1C, ArC'-2'), 126,4 (s, 1C, ArC'-3'), 126,0 (s, 1C, ArC-7), 123,6 (s, 1C, ArC-1), 123,0 (s, 1C, ArC-10), 113,5 (s, 1C, ArC'-5'), 57,2 (s, 1C, -CH<sub>2</sub>OH-3'), 53,8 (s, 1C, C-6), 21,7 (s, 1C, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 66,12; H, 5,02; N, 3,67. Hallado: C, 65,84; H, 5,11; N, 3,45.

## EJEMPLO 27

### 2-Hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benzaldehído

4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,5 g, 1,42 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, y hexametilentetramina (0,6 g, 4,28 mmol) se suspendieron en ácido trifluoroacético (5 ml) y reflujo bajo argón durante dos horas. El sólido se disolvió gradualmente. La mezcla de la

reacción se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con agua. El ácido trifluoroacético se removió en vacío, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó en secuencia con agua, una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la fase orgánica se evaporó en vacío para dar un aceite naranja rojizo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:3) para dar el compuesto del título (0,17 g, 0,45 mmol, 31%) como un sólido blanco, punto de fusión 143°C-145°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 378 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,41 (s, 1H, CHO), 9,94 (s, 1H, -OH-4'), 7,76 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-4), 7,46 - 7,38 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,24 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, ArH'-2'), 7,20 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-7), 7,13 - 7,08 (m, 2H, ArH-8,9), 6,97 (dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H, ArH'-6'), 6,55 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,39 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S · 0,14 H<sub>2</sub>O: C, 66,04; H, 4,56; N, 3,67. Hallado: C, 66,05; H, 4,53; N, 3,54.

## EJEMPLO 28

Paso a)

### 4-[(2-Bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución agitada y enfriada de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (1,13 g, 2,46

mmol) y ciclohexeno (2,5 ml, 24,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a  $-30^{\circ}\text{C}$  con tribromuro de boro (2,5 ml, 24,6 mmol). Después de que se completó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se enfrió con metanol (1 ml). El solvente se removió en vacío para dar el compuesto del título como un polvo gris (0,982 g, 2,21 mmol, 90%) que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5).

Paso b)

**4-[(5-Etil-2-tien-3-ilfenantridín-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una solución de 4-[(2-bromo-6-etilfenantridín-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,982 g, 2,21 mmol) y ácido 3-tiofenoborónico (0,565 g, 4,42 mmol) en 1,4-dioxano se trató con una solución recién preparada y purgada con nitrógeno de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,127 g, 0,110 mmol, 5% en moles) en 1,4-dioxano y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (3,31 ml, 6,63 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 30 minutos y se calentó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante hasta seis horas. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de líquidos a alta presión. Al terminar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (3 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de

columna rápida sobre gel de sílice con levigación de gradiente de entre el 10% y el 20% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (0,643 g, 1,44 mmol, 65%) como un producto purificado, que se caracterizó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5), punto de fusión 174°C-176°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 446 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 448,10296 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 448,10356;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3410, 1600, 1590, 1495, 1490, 1450, 1325, 1150, 1080, 825 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,14 (s, 1H, -OH-4'), 8,09 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H, ArH-1), 8,04 (dd,  $J$  = 2,8, 1,4 Hz, 1H, 2-tiofeno), 7,76 (dd,  $J$  = 8,4, 1,8 Hz, 1H, ArH-3), 7,71 - 7,64 (m, 4H, ArH-4,10, 4,5-tiofeno), 7,24 - 7,16 (m, 3H, ArH-7,8,9), 6,90 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,35 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,08 (dd,  $J$  = 9,8, 5,5 Hz, 1H, H-6), 1,42 (d quinteto,  $J$  = 13,4, 7,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 1,30 (ddq,  $J$  = 13,4, 9,8, 7,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 0,91 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6).

#### EJEMPLO 29

##### 4-([6-Etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol

Una solución de 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (1,25 g, 2,70 mmol) y ácido 3-metoxifenilborónico (0,822 g, 5,41 mmol) en 1,4-dioxano se trató con una solución de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,156 g, 0,135 mmol, 5% en moles) en 1,4-dioxano y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (4,0 ml, 8,0 mmol) de



acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 28, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica, 4-{{[6-etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)sulfonil]fenol (1,05 g, 2,23 mmol, 83%) como un producto purificado, que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5);

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 470 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,19 (s, 1H, -OH-4'), 8,03 (s, 1H, ArH-1), 7,71 (m, 3H), 7,31 - 7,19 (m, 6H), 6,94 (d, 2H, ArH'-2',6'), 6,94 (d, 1H, ArH''-4''), 6,36 (d, 2H, ArH'-3',5'), 5,05 (dd, 1H, H-6), 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-3''), 1,60 - 1,20 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6).

### EJEMPLO 30

#### 3-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}fenol

Una solución agitada y enfriada de 4-{{[etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol (0,545 g, 1,36 mmol) y ciclohexeno (1,1 ml, 10,9 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con tribromuro de boro (1,03 ml, 10,9 mmol). Después de que terminó la levigación, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (1 ml). El solvente se removió en vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:3) para dar el compuesto del título (0,473 g, 1,03 mmol, 76%) que se

caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5), punto de fusión 105°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 458 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 456 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 458,14179 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S: 458,14206;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,15 (s, 1H, -OH-4'), 9,53 (s, 1H, -OH-3''), 7,95 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H, ArH-1), 7,72 - 7,63 (m, 3H), 7,29 - 7,15 (m, 5H), 7,12 (s, 1H, ArH''-2''), 6,93 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,79 (dd,  $J$  = 7,9, 2,1 Hz, 1H, ArH''-4''), 6,36 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,08 (dd,  $J$  = 9,6, 5,5 Hz, 1H, H-6), 1,47 - 1,39 (d quinteto,  $J$  = 13,6, 7,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 1,34 - 1,25 (ddq,  $J$  = 13,6, 9,6, 7,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 0,91 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6).

### EJEMPLO 31

Paso a)

#### 2-(Dibenzo[b,d]furan-4-il)-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina

Una solución de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina (1,5 g, 3,1 mmol) y ácido dibenzo[b,d]furan-4-ilborónico (1,34 g, 6,3 mmol) en 1,4-dioxano se trató con una solución de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,182 g, 0,15 mmol, 5% en moles) en 1,4-dioxano y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (4,74 ml, 9,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 28, paso b; y dio, después de la purificación cromatográfica sobre gel de

sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo en hexano (1:9), 2-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-5-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,855 g, 1,56 mmol, 51%) como un producto purificado, que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5).

Paso b)

**4-[(2-Dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una solución agitada y enfriada de 2-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,855 g, 1,56 mmol) y ciclohexeno (1,26 ml, 12,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató gota a gota bajo nitrógeno a -30°C con tribromuro de boro (1,18 ml, 12,5 mmol). Después de que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (1 ml). El solvente se removió en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,756 g, 1,42 mmol, 91%) que se caracterizó mediante LCMS (ES+, FA, CV=20 o 5), punto de fusión 218°C-220°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 532 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 530 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 532,15748 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S: 532,15771;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3400, 1600, 1580, 1500, 1490, 1450, 1190, 1170, 1080, 830, 755 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,18 (s, 1H, -OH-4'), 8,28 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H, ArH-1), 8,22 (dd,  $J$  = 7,6, 0,6 Hz, 1H, ArH"-9"), 8,19, (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH"-1"), 8,02 (dd,  $J$  = 8,4, 1,8 Hz, 1H, ArH-3), 7,85 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH"-3"), 7,81 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, ArH-4), 7,80 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H, ArH"-6"), 7,68 (dd,  $J$  = 8,4, 1,4 Hz, 1H, ArH-10), 7,55 (td,  $J$  = 8,3, 0,9 Hz, 1H, ArH"-7"), 7,53 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH"-2"), 7,44 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH"-8"), 7,26 - 7,18 (m, 3H, ArH-7,8,9), 7,00 (dd,  $J$  = 8,7, 2,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,40 (dd,  $J$  = 8,7, 2,8 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,13 (dd,  $J$  = 9,8, 5,5 Hz, 1H, H-6), 1,48 (d quinteto,  $J$  = 13,4, 7,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 1,36 (ddq,  $J$  = 13,4, 9,8, 7,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6), 0,95 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-6).

### EJEMPLO 32

#### Método A

#### Paso a)

#### **N-(4'-Fluorobifenil-2-il)acetamida**

Una solución agitada de 2-yodoanilina (32,6 g, 149 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (20,8 g, 149 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 L) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (2,20 g, 2,69 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (60 ml). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se extrajo con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se extrajo

nuevamente con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un aceite marrón. El aceite marrón se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se levigó con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4). Después de la evaporación del solvente en vacío, una solución de la 4'-fluoro-bifenil-2-ilamina cruda en diclorometano (75 ml) se trató con piridina (27,7 ml, 343 mmol), anhídrido acético (15,5 ml, 164 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,55 g, 4,5 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml), y la fase orgánica combinada se lavó en secuencia con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (2 x 50 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un segundo aceite marrón. Después de que se agregó tolueno y se removi6 en vacío (3x), el sólido marrón resultante se cristalizó desde acetato de etilo-hexano para dar una primera cosecha del producto deseado (19,0 g). El líquido madre se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con acetato de etilo-hexano (1:4) para obtener una segunda cosecha (5,0 g). Las cosechas combinadas dieron el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro homogéneo (24,0 g, 70%), punto de fusión 123°C-124°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 230 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,24 (s, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 8H), 1,87 (s, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}$ : C, 73,35; H, 5,28; N, 6,11.

Hallado: C, 73,09; H, 5,20; N, 5,89.

Paso b)

**8-Fluoro-6-metilfenantridina**

La N-(4'-fluorofenil-2-il)acetamida (18,5 g, 80,7 mmol) se mezcló con ácido polifosfórico (250 g) y se calentó a 120°C agitando vigorosamente durante 48 horas. La mezcla de la reacción caliente se vertió sobre hielo y se agitó vigorosamente hasta que fue homogénea. Se agregó hidróxido de amonio (28%-30%, acuoso) hasta que el pH fue superior a 8. Se filtró un precipitado blanco, se disolvió en acetato de etilo (250 ml), y se filtró nuevamente. El filtrado combinado se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (15,9 g, 94%), punto de fusión 92°C-93°C);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 212  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,63 (dd,  $J = 9,0, 5,4$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 8,2, 1,0$  Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J = 8,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 9,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 3,01 (s, 3H);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,89 (dd,  $J = 9,1, 5,6$  Hz, 1H), 8,70 (dd,  $J = 8,1, 1,3$  Hz, 1H), 8,05 (dd,  $J = 10,1, 2,5$  Hz,

1H), 7,97 (dd,  $J = 8,1, 1,3$  Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 3,01 (s, 3H);

Análisis calculado para  $C_{14}H_{10}FN \cdot 0,10 H_2O$ : C, 78,93; H, 4,83; N, 6,57. Hallado: C, 78,90; H, 4,57; N, 6,58.

Paso c)

**Carbonato de 4-(clorosulfonil)fenil etilo**

Una solución de 4-hidroxibencensulfonato de sodio dihidratado (50,0 g, 215 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 1,25 N (170 ml, 213 mmol) se trató gota a gota con cloroformato de etilo (20,6 ml, 215 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante doce horas a temperatura ambiente. Después de enfriar la mezcla a 0°C, un precipitado blanco, que se formó en las condiciones de la reacción, se filtró. El sólido se secó en vacío a 70°C. El sólido blanco (40,0 g) se suspendió en tolueno (350 ml) y se trató con N,N-dimetilformamida (6,0 ml) y cloruro de tionilo (22,0 ml, 298 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante doce horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se filtró a través de tierra diatomácea. El filtrado se concentró en vacío y el aceite resultante se solidificó al estar en reposo. El aceite solidificado se disolvió en acetato de etilo-hexano (1:4), se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se removió en vacío para dar el cloruro de sulfonilo como un sólido blanco (34,8 g, 61%), punto de fusión 74°C-76°C;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,60 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,23 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

Paso d)

**Carbonato de etil 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenilo**

Una solución agitada de 8-fluoro-6-metilfenantridina (8,00 g, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (152 ml) se trató con borohidruro de sodio recién comprimido (7,16 g, 189 mmol). Se agregó ácido trifluoroacético (11,7 ml, 152 mmol) gota a gota a una velocidad adecuada para controlar la evolución de gas y condiciones de la reacción exotérmica. Después de que se terminó de agregar ácido trifluoroacético, la mezcla de la reacción heterogénea se agitó hasta que la reacción volvió a la temperatura ambiente; luego se recalentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó lentamente una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de lana de vidrio, y se extrajo con éter dietílico (4 x 75 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar la dihidrofenantridina como una pasta de color marrón claro. Una solución de la dihidrofenantridina cruda en diclorometano (38 ml) se trató con trietilamina (31,7 ml, 227 mmol) y carbonato de 4-(clorosulfonil)fenil etilo (12,0 g, 45,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se enfrió con una solución de hidróxido de sodio 0,1 N (150 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y



se concentró en vacío a un aceite marrón viscoso. El aceite marrón se trituró con hexano (25 ml) para dar un sólido de color marrón claro. El sólido de color marrón claro se purificó mediante cristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar una primera cosecha del producto deseado. El líquido madre se concentró en vacío, y se purificó mediante la filtración a través de un tapón de gel de sílice, levigando con acetato de etilo-hexano (1:4) para obtener una segunda cosecha. Las cosechas combinadas dieron el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (15,2 g, 91%), punto de fusión 136°C-138°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 442  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,19 (dd,  $J = 9,0, 2,6$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,93 (td,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 5,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$ : C, 62,57; H, 4,57; N, 3,17.

Hallado: C, 62,51; H, 4,47; N, 2,96.

Paso e)

**4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una solución de carbonato de etil 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenilo (0,45 g, 1,02 mmol) en metanol (5,0 ml) se trató con una solución de hidróxido de sodio 1 N (5,1 ml) y se calentó a 75°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el metanol se

evaporó en vacío. La mezcla acuosa resultante se acidificó con una solución de ácido clorhídrico 1 N, se diluyó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (5 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar un sólido blanco. El sólido se purificó mediante filtración a través de una columna corta de gel de sílice, levigando con acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,34 g, 89%), punto de fusión 188°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,24 (br s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,5, 1H), 7,60 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>S: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79.

Hallado: C, 64,77; H, 4,31; N, 3,76.

#### Método B

##### Paso a)

#### **8-Fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (5,27 g, 25,0 mmol), borohidruro de sodio (4,72 g, 125 mmol) y ácido trifluoroacético (8 ml, 100 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml); seguido por trietilamina (20 ml, 150

mmol) en cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (5,67 g, 27,5 mmol) en diclorometano (20 ml), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d, para dar el producto crudo como un sólido marrón. El producto crudo se purificó mediante la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano para dar 8-fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina, como un sólido cristalino blanco homogéneo (8,31 g, 87%), punto de fusión 132°C - 138°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,75 (dd,  $J$  = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J$  = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J$  = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,59 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,13 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FO<sub>3</sub>S: C, 65,78; H, 4,;; 3,65. Hallado: C, 65,64; H, 4,90; N, 3,51.

Paso b)

**4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 8-fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,26 g, 3,29 mmol) y ciclohexeno (6,0 ml, 59 mmol) se trató gota a gota con una solución de tribromuro de boro 1 M (20 ml, 20 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml) se agregó gota a gota, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (6 x 20 ml). La

fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:19 a 1:4), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (1,1 g, 90%). El punto de fusión, el espectro de masa, y el espectro de NMR de este producto fueron idénticos al material auténtico preparado en el Ejemplo 32, Método A, Paso e.

### EJEMPLO 33

Método A

Paso a)

**Carbonato de etil 4-[[[(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenilo\***

Los enantiómeros del carbonato de etil 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenilo (Ejemplo 32, Método A, Paso d) se separaron mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna Chiralcel® OJ-25 x 5 cm) en un Rainin Auto-Prep System®, levigando con etanol a una velocidad de flujo de 10 ml/min. El primer pico con un tiempo de retención de 8,5 minutos fue el compuesto del título;

$T_R$  8,5 minutos;

Punto de fusión 159 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +212,2^\circ$  (c = 1% solución,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(+ESI), m/z]: 442  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,19 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 2,6, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,93 (td,  $J = 8,7$  Hz, 2,6, 1H), 5,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$ : C, 62,57; H, 4,57; N, 3,17.

Hallado: C, 62,44; H, 4,58; N, 3,03.

\*La configuración absoluta se asignó mediante la conversión en 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol.

Paso b)

**4-([(S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de etil 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenilo (0,05 g, 0,11 mmol), hidróxido de sodio acuoso 2,5 N (2 ml, 5 mmol) y metanol (2 ml), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso e para dar 4-([(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol como un sólido (0,04 g, 100%), punto de fusión  $193^\circ\text{C}$ ;

$[\alpha]_D^{25} = +267.2^\circ$  (c = 1% solución,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 368  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,24 (br s, 1H), 7,76 (dd,  $J = 7,6$  Hz, 1,5, 1H), 7,60 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 1,4, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 5,0, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (dd,  $J = 9,2, 2,7$  Hz, 1H), 6,96 (td,  $J = 8,7, 2,7$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J =$

8,9 Hz, 2H), 6,38 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,41 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $C_{20}H_{16}FNO_3S$ : C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79.

Hallado: C, 64,82; H, 4,47; N, 3,71.

\*La configuración absoluta se asignó por analogía a (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta de la (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina precedente se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

#### Método B

##### Paso a)

**(S)-8-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\***

Los enantiómeros de 8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 32, Método B, Paso a) se prepararon mediante cromatografía de líquido de alto remendimiento de fase estacionaria quiral (columna de 25 x 5 cm Chiralpak® AD) sobre un Rainin Auto-Prep System®, levigando con una mezcla de 2-propanol-hexano (1:9) a una velocidad de flujo de 15 ml/min. El primer pico con un tiempo de retención de 10,0 minutos fue el compuesto del título.

$T_R$  10,0 minutos;

Punto de fusión 181-182 °C;

$[\alpha]_D^{25} = +239,3^\circ$  (c = 1% solución,  $CHCl_3$ );

MS [(+ESI), m/z]: 384  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,75 (dd,  $J = 7,7, 1,1$  Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8,6, 5,4$  Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

\*La configuración absoluta de (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso b)

**4-[(S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,75 g, 1,95 mmol), ciclohexeno (7,1 ml, 70,1 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (23 ml, 23 mmol) de acuerdo con un procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método B, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 4-[(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\*, como un sólido homogéneo (0,59 g, 82%), punto de fusión 193°C;

\*El espectro de masa y el espectro de NMR de este material fueron idénticos al espectro de masa y al espectro de NMR del material auténtico que se preparó en el Ejemplo 33, Método A, Paso b;

$[\alpha]_D^{25} = +263^\circ$  (1% solución,  $\text{CHCl}_3$ ).

**MÉTODO C****Paso a)****1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona**

Una solución agitada de 2-bromo-5-fluoroacetofenona (11,72 g, 54 mmol) y ácido 2-fluorofenilborónico (7,55 g, 54 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (2,20 g, 2,69 mmol, 5% en moles) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (21,6 ml, 108 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se evaporó en vacío a un aceite de color marrón crudo (11,72 g). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido, preparativa, repetitiva sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g), levigando con un gradiente de entre el 3% y el 10% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, el compuesto del título como un aceite incoloro purificado (10,2 g, 43,9 mmol, 81%).

**Paso b)****1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

Una solución agitada de 1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (9,10 g, 39,0 mmol) en metanol anhidro (800 ml) se



trató con acetato de amonio seco (154,1 g, 2,0 mol) y cianoborohidruro de sodio (5,00 g, 80 mmol). La reacción se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante quince horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se trató con una solución de amonio acuoso saturado y se extrajo con éter dietílico (2x). La fase orgánica combinada se lavó en secuencia con agua y ocho veces (o hasta que la amina ya no estaba presente en la capa orgánica) con una solución de ácido clorhídrico acuoso 2 N. La capa acuosa ácida combinada se filtró para dar un dímero dialquilado, clorhidrato de N,N-bis[1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]amina (1:1) (0,68 g, 1,40 mmol, 7,2%), como un sólido incoloro, punto de fusión 190°C-193°C. El filtrado acuoso se extrajo con éter dietílico (1x) y se neutralizó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió en vacío por debajo de la temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un aceite incoloro transparente homogéneo (5,5 g, 23,6 mmol, 60%) que se solidificó en el congelador, punto de fusión 38°C-40°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 234 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (película),  $\nu_{\text{max}}$ : 2967, 1606, 1476, 1447, 1370, 1257, 1199, 1107, 871, 813, 757 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,08 (ancho d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 1,82 (ancho s, 2H), 3,82 (q,  $J$  = 6,3 Hz, 1H), 7,10 (td,  $J$  = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,35 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,54 (d,  $J$  = 10,4 Hz, 1H);

Análisis calculado para  $C_{14}H_{13}F_2N$ : C, 72,09; H, 5,62; N, 6,00.

Hallado: C, 71,51; H, 5,72; N, 6,08.

Paso c)

**2-Óxido de (1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanaminio ·  
(4R)-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinan-2-olato**

Una solución de 1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (2,78, 11,9 mmol) en 2-butanona (15 ml) se agregó a una suspensión agitada de (R)-(+)-2-hidroxi-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosforinano (3,27 g, 12 mmol) en 2-butanona (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución homogénea. Después de enfriar a temperatura ambiente, el matraz se cubrió y se dejó en reposo sin perturbar durante 64 horas. El precipitado blanco (2,74 g, 90,9% basado en la resolución del 50% teórica) se recogió mediante filtración. La pureza quiral del precipitado blanco se determinó mediante LC quiral (98,4%) (+) :: 1,6% (-)), luego el sólido se resuspendió en 2-butanona (100 ml) y se calentó vigorosamente. La mezcla heterogénea se filtró mientras estaba caliente, el sólido se enjuagó con 2-butanona caliente adicional, y se secó a un peso constante (2,66 g, 97%), punto de fusión 269,9°C-272°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 234  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,54 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 1,41 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 3,41 (dd,  $J = 23,1, 10,7$  Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 5,50 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 6,95 (dd,  $J = 14,4, 7,7$  Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,50 (m, 1H), 7,78 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 8,74 (s, 3H);

Análisis calculado para  $C_{14}H_{13}F_2N \cdot C_{12}H_{17}O_5P$ : C, 61,78; H, 5,98; N, 2,77. Hallado: C, 61,75; H, 5,70; N, 2,60.

Paso d)

Parte 1)

**N-[(1S)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

Una suspensión agitada de 2-óxido de (1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanaminio · (4R)-4-(2-metoxifenil)-5,5-dimetil-1,3,2-dioxafosfinan-2-olato (2,53 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató secuencialmente con trietilamina (1,39 ml, 10 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,04 g, 5,05 mmol). El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de ocho horas, aún estaba presente un 5% de la amina inicial. Se agregó una alícuota adicional de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (52 mg, 0,25 mmol, 5% en moles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 16 horas. El monitoreo mediante LCMS indicó la formación completa de un solo producto. El solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso al 5%. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en

hexano, para dar N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (1,8 g, 89%, 99,2% ee), punto de fusión 133°C-135°C;

$[\alpha]_D^{25} = -17^\circ$  (c = 10,1 mg/mL en CHCl<sub>3</sub>);

Pureza mediante LC quiral: 99,2% ee;

HRMS [(+ESI), m/z]: 404,11224 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: 404,11265

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

Paso d)

Parte 2a)

**N-[1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

Una solución agitada de 1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,26 g, 1,12 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,23 g, 1,12 mmol) y piridina (0,09 g, 1,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas, se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2x) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y se evaporó a un residuo que, después de la cristalización desde acetato de etilo-hexano, dio el compuesto

del título (0,22 g, 0,53 mmol, 48%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo racémico, punto de fusión 182°C-184°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 402 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3241, 1594, 1480, 1325, 1263, 1154, 1083, 1026, 917, 835, 768, 671 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,13 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 1H, rotómero principal), 4,10 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 6,92 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,05 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 8,09 (ancho s, 1H, rotómero principal), existe como una relación de 2:1 de los rotómeros;

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,54; H, 4,84; N, 3,24.

Paso d)

Parte 2b)

**N-[(1R)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida\***

Los enantiómeros de N-[1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 50% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 15 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención a 5,4 minutos y se

monitoreó mediante detección de radiación ultravioleta dio N-[(1R)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida\* (0,05 g, 0,13 mmol, 50%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 133°C-135°C;  $T_R = 5.4$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +14,9^\circ$  (c = 10,0 mg/mL in  $\text{CHCl}_3$ );

HRMS [(+ESI), m/z]: 404,11216  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 404,11265;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,13 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H, rotómero mayoritario), 3,79 (s, 3H), 4,05 (ancho q, 1H, rotómero mayoritario), 4,10 (ancho q, 1H, rotómero minoritario), 6,92 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,11 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,05 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, rotómero minoritario), 8,10 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, rotómero mayoritario), existe como una relación de rotómeros de 2:1.

\*La configuración estereoquímica es absoluta y se asignó mediante la conversión en (6R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta se determinó por analogía con (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina que se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso d)

Parte 2c)

**N-[(1S)-1-(2',4-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida\***

Los enantiómeros de N-[1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 50% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 15 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 6,7 minutos y se monitoreó mediante detección de radiación ultravioleta, dio N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-

metoxibencensulfonamida\* (0,05 g, 0,13 mmol, 50%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 133°C-135°;

$T_R = 6,7$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -15,8^\circ$  ( $c = 10,0$  mg/mL en  $\text{CHCl}_3$ );

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404,11224  $[M+H]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ : 404,11265;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,08 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, rotómero minoritario), 1,13 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H, rotómero principal), 3,79 (s, 3H), 4,05 (ancho s, 1H, rotómero principal), 4,10 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 6,92 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,11 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,27 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,32 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,05 (ancho s, 1H, rotómero minoritario), 8,09 (ancho s, 1H, rotómero principal), existe como una relación de rotómeros de 2:1.

\*La configuración estereoquímica es absoluta y se asignó mediante la conversión en (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta se asignó mediante la comparación con la muestra auténtica de (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-

6-metil-5,6-dihidrofenantridina determinada mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso e)

**(6S)-8-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\***

Una suspensión agitada de N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (1,7 g, 4,2 mmol) y carbonato de potasio (1,16 g, 8,4 mmol) en N,N-dimetilformamda (25 ml) se calentó a 100°C y el progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. Después de 96 horas, se agregó agua (300 ml) con agitación. Un precipitado se filtró y se lavó con cantidades copiosas de agua. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar un sólido purificado. La recristalización del sólido dio (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\* (1,4 g, 87%, >99,9% ee), punto de fusión 196,8°C-198°C;

$[\alpha]_D^{25} = +209^\circ$  (c = 11,0 mg/mL in  $\text{CHCl}_3$ );

Pureza de LC quiral: >99,9% ee;

MS [(+ESI), m/z]: 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ : 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,65 (s, 3H), 5,44 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 7,18 (dd,  $J = 9,2, 2,7$  Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,50 (dd,  $J = 8,8, 5,5$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 7,4, 2,0$  Hz, 1H);



Análisis calculado para  $C_{21}H_{18}FNO_3S$ : C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65.

Hallado: C, 65,65; H, 4,65; N, 3,65.

\*La configuración estereoquímica es absoluta y se asignó mediante la comparación con una muestra auténtica de (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfoinil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina sintetizada en el Ejemplo 33, Método B, paso a. La configuración absoluta de la (6S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

Paso f)

**4-([(6S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol**

El compuesto del título puede obtenerse a partir de N-[(1S)-1-(2',4-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (Ejemplo 33, Método C, Paso d, Partes 1 o 2c) siguiendo primero el procedimiento que se describió en el Ejemplo 33, Método C, Paso e, seguido por el procedimiento de desmetilación que se describió en el Ejemplo 33, Método B, Paso b.

#### **EJEMPLO 34**

Método A

Paso a)

**Carbonato de etil 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenilo**

Los enantiómeros de carbonato de etil 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenilo (Ejemplo 32, Método A, Paso d) se separaron mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna de 25 x 5 cm Chiralcel® OJ) sobre un Rainin Auto-Prep System®, levigando con etanol a una velocidad de flujo de 10 ml/min. El segundo pico con un tiempo de retención a 12,6 minutos fue el compuesto del título;

$T_R$  12,6 minutos;

Punto de fusión 159 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -217,0^\circ$  (c = 1% solución,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(+ESI), m/z]: 442  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,19 (dd,  $J = 9,0, 2,6$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,93 (td,  $J = 8,7, 2,6$  Hz, 1H), 5,48 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,15 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S}$ : C, 62,57; H, 4,57; N, 3,17.

Hallado: C, 62,50; H, 4,59; N, 3,06.

\*La configuración absoluta se asignó mediante la conversión en 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol.

Paso b)

**4-([(R)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de carbonato de etil 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenilo (0,05 g, 0,11 mmol), una solución de

hidróxido de sodio acuoso 2,5 N (2 ml, 5 mmol) y metanol (2 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso e para dar 4-([(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol\* como un sólido (0,04 g, 100%); punto de fusión 193°C;

$[\alpha]_D^{25} = -263,0^\circ$  (c = 1% solución,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,24 (br s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,6 Hz, 1,5, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,7, 5,0 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,41 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 0,30 H<sub>2</sub>O: C, 64,09; H, 4,46; N, 3,74. Hallado: C, 63,88; H, 4,31; N, 3,59.

\*La configuración absoluta se asignó por analogía con (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina. La configuración absoluta de la (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina precedente se determinó mediante un experimento de difracción de rayos X de un solo cristal.

#### Método B

##### Paso a)

**(R)-8-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina\***

Los enantiómeros de 8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 32, Método B, Paso a) se

preparó mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento de fase estacionaria quiral (columna de 25 x 5 cm Chiralpak® AD) sobre un Rainin Auto-Prep System®, levigando con una mezcla de 2-propanol-hexano (1:9) a una velocidad de flujo de 15 ml/min. El segundo pico con un tiempo de retención de 12,8 minutos fue el compuesto del título.

$T_R$  12,8 minutos;

Punto de fusión 181-182 °C;

$[\alpha]_D^{25} = -251,0^\circ$  (1% solución,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,75 (dd,  $J = 7,7, 1,1$  Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8,6, 5,4$  Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,16 (dd,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 3H), 6,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

\*La configuración absoluta se asignó por analogía con (S)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina.

Paso b)

**4-[(R)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\***

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,74 g, 1,93 mmol), ciclohexeno (7,0 ml, 70,0 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (23 ml, 23 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método B, Paso b. El producto crudo se purificó

mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4), seguido por la trituración desde hexano caliente para dar 4-[[ (R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol\* como un sólido (0,52 g, 73%), punto de fusión 193°C;

\*Los espectros de masa y los espectros de NMR de este material fueron idénticos al espectro de masa y a los espectros de NMR del material auténtico que se preparó en el Ejemplo 34, Método A, Paso b;

$[\alpha]_D^{25} = -261^\circ$  (1% solución,  $\text{CHCl}_3$ ).

### EJEMPLO 35

Paso a)

#### **8-Fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina, (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 0,7 g, 3,3 mmol), mediante el tratamiento borohidruro de sodio (0,5 g, 13,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,0 ml, 7,4 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencenosulfonilo (0,82 g, 3,7 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente

de 1:9 a 1:4) para dar 8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,36 g, 49% desde la dihidrofenantridina);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 420 [M+Na]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,75 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,36 (td, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 5,32 (q, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).

Paso b)

**4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfen 1**

Una mezcla de 8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,30 g, 0,75 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0,69 g, 1,9 mmol) se trató con tricloruro de boro 1 M en diclorometano (1,9 ml, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trató secuencialmente con agua (20 ml), una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y éter (20 ml). La fase acuosa separada se extrajo con éter dietílico (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:4 a 3:7) para dar el compuesto del título como un sólido homogéneo (0,21 g, 73%), punto de fusión 196°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 3H), 6,28 (d, 2H), 5,36 (q, 1H), 4,88 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,25 (d, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FNO}_3\text{S}$ : C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65.  
Hallado: C, 65,66; H, 4,81; N, 3,50.

### EJEMPLO 36

Paso a)

#### N-(3'-Metoxi-1,1'-bifenil-2-il)acetamida

Se preparó 3'-metoxi-1,1'-bifenil-2-ilamina a partir de 2-yodoanilina (3,64 g, 16,7 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (2,54 g, 16,7 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (0,41 g, 0,50 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (6,7 ml, 33,5 mmol), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a, para dar el compuesto intermedio bifenil amina como un aceite (2,79 g, 84%). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio precedente bifenil amina (0,75 g, 3,8 mmol), anhídrido acético (1,4 ml, 15 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,05 g, 0,4 mmol) y piridina (1,2 ml, 15 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a para dar N-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)acetamida como un sólido (0,60 g, 66%), punto de fusión 105°C-107°C;

MS [(+ESI), m/z]: 242 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,29 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,03 (s, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80.

Hallado: C, 74,35; H, 6,25; N, 5,63.

Paso b)

**7-Metoxi-6-metilfenantridina**

**y**

**9-Metoxi-6-metilfenantridina**

Una solución agitada de N-(3'-metoxi-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,04 g, 10,2 mmol) en acetamida (205 ml) se trató con oxicloruro fosforoso (4,8 ml, 51 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml), hidróxido de amonio (hasta pH >10), y acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El análisis del producto crudo mediante cromatografía de líquido con un detector de espectros de masa indicó una mezcla de regioisómeros de 2:1. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 0:1 a 3:7), para dar los regioisómeros separados, ambos como sólidos homogéneos: el regioisómero A 7-metoxi (0,61 g, 24%) y el regioisómero B 9-metoxi (1,19 g, 52%);



Regioisómero A: 7-Metoxi-6-metilfenantridina,

punto de fusión 85°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 224 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,48 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (dd,  $J$  = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,73 (t,  $J$  = 8,2, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,09 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,18 (s, 3H);

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO · 0,60 H<sub>2</sub>O: C, 76,97; H, 6,11; N, 5,98. Hallado: C, 76,98; H, 6,15; N, 5,80.

Regioisómero B: 9-Metoxi-6-metilfenantridina,

punto de fusión 85°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 224 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,46 (m, 1H), 8,15 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J$  = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,29 (dd,  $J$  = 8,9 Hz, 2,5, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,00 (s, 3H);

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO: C, 80,69; H, 5,87; N, 6,27. Hallado: C, 80,71; H, 5,83; N, 6,20.

Paso c)

**9-Metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 9-metoxi-6-metilfenantridina (0,7 g, 3,1 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,48 g, 12,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). En un segundo paso por separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,0 ml, 7,5

mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,77 g, 3,7 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 9-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,45 g, 61% a partir de la dihidrofenantridina), punto de fusión 129°C-130°C;

MS [(+ESI), m/z]: 396 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,79 (dd, J = 8,0 Hz, 1,4, 1H), 7,53 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,37 (m, 2H), 5,37 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 66,82; H, 5,35; N, 3,54.

Hallado: C, 66,79; H, 5,33; N, 3,44.

Paso d)

**5-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 9-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,35 g, 0,89 mmol), yoduro de tetrahidrofenantridina (0,82 g, 2,2 mmol), y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (4,44 ml, 4,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de

sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), para dar 5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-9-ol como un sólido (0,18 g, 56%), punto de fusión 212°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 368 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 6,95 – 6,91 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (d, 2H), 5,37 (q, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,66 (br s, 1H), 1,23 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 65,38; H, 4,66; N, 3,81.

Hallado: C, 65,02; H, 4,88; N, 3,56.

### EJEMPLO 37

Paso a)

#### **9-Metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 9-metoxi-6-metilfenantridina (Ejemplo 36, Paso b, 0,7 g, 3,1 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,48 g, 12,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,1 ml, 7,9 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo (0,87 g, 3,9 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente

de 1:9 a 3:7) para dar 9-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,27 g, 33% desde la dihidrofenantridina).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,75 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,29 (td, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 3H), 6,26 (d, 1H), 5,33 (q, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,20 (d, 3H).

Paso b)

**5-[(4-Metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 9-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,27 g, 0,66 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,61 g, 1,7 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (3,3 ml, 3,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano, para dar 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-9-ol como un sólido homogéneo (0,10 g, 40%);

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 380  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10,07 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,02 (d,

1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,30 (q, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,07 (d, 3H);

Análisis calculado para  $C_{21}H_{19}NO_4S \cdot 0,20 H_2O$ : C, 65,51; H, 5,08; N, 3,64. Hallado: C, 65,49; H, 4,84; N, 3,51.

### EJEMPLO 38

Paso a)

**7-Metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 7-metoxi-6-metilfenantridina (Ejemplo 36, Paso b, 0,61 g, 2,7 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,62 g, 16 mmol) y ácido trifluoroacético (0,84 ml, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,85 ml, 6,1 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo (0,67 g, 3,0 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (3 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 7-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,21 g, 34% a partir de dihidrofenantridina);

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,70 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H),

6,70 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,58 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,03 (d, 3H).

Paso b)

**5-[(4-Hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-7-ol**

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,21 g, 0,51 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,47 g, 1,3 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (3,1 ml, 3,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 3:2), seguido por la titulación desde diclorometano, para dar 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-7-ol como un sólido homogéneo (0,10g, 53%), punto de fusión 258°C;

MS [(-ESI), m/z]: 380 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,03 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,64 (q, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,07 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S · 0,5 H<sub>2</sub>O: C, 64,60; H, 5,16; N, 3,59. Hallado: C, 64,64; H, 4,93; N, 3,55.

**EJEMPLO 39**

Paso a)

**7-Metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir 7-metoxi-6-metilfenantridina (Ejemplo 36, Paso b, 0,61 g, 2,7 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,62 g, 16 mmol) y ácido trifluoroacético (0,84 ml, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,77 ml, 5,5 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,57 g, 2,8 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (3 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 7-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco (0,17 g, 33% a partir de dihidrofenantridina);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,71 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,59 (q, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 1,03 (d, 3H).

Paso b)

**5-[(4-Hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,17 g, 0,43 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,39 g, 1,1 mmol) y

tricloruro de boro 1 M en diclorometano (2,6 ml, 2,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:1) seguido por la trituración desde diclorometano, para dar 5-[4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridin-7-ol como un sólido homogéneo (0,096 g, 61%);

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 366 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 10,15 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,35 (d, 2H), 5,64 (q, 1H), 1,07 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S · 0,20 H<sub>2</sub>O: C, 64,74; H, 4,73; N, 3,78. Hallado: C, 64,79; H, 4,64; N, 3,69.

#### EJEMPLO 40

Paso a)

##### **N-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida**

El compuesto intermedio 1,1'-bifenilamina se preparó a partir de 2-yodoanilina (16,5 g, 75,3 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (10,5 g, 75,3 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,60 g, 0,73 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (30 ml, 150 mmol). En un segundo paso separado la 1,1'-bifenilamina se trató con anhídrido propiónico (10,6 g, 82,8 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,46 g, 3,8 mmol) y piridina (24,0 ml, 301 mmol) en diclorometano, de



acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a, para dar N-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida como un sólido (10,6 g, 58%), punto de fusión 101°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 244 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,12 (s, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 8H), 2,10 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO: C, 74,06; H, 5,80; N, 5,76.  
Hallado: C, 73,91; H, 5,83; N, 5,63.

Paso b)

#### 6-Etil-8-fluorofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida (5,00 g, 20,6 mmol) y oxicloruro fosforoso (9,6 ml, 103 mmol), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 36, Paso b para dar, después de la purificación mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 6-etil-8-fluorofenantridina como un sólido blanco (1,43 g, 31%, punto de fusión 105°C-106°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 226 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,93 (dd, *J* = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 3,34 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN: C, 79,98; H, 5,37; N, 6,22.  
Hallado: C, 79,71; H, 5,20; N, 6,09.

Paso c)

**6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-8-fluorofenantridina (1,10 g, 4,88 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,11 g, 29,3 mmol) y ácido trifluoroacético (1,50 ml, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (4,1 g, 29,3 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,11 g, 5,37 mmol) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 3:7) para dar 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino blanco homogéneo (1,67 g, 87%), punto de fusión 153°C-156°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 398  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,74 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,12 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,90 (t, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$ : C, 66,48; H, 5,07; N, 3,52.

Hallado: C, 66,25; H, 4,96; N, 3,45.

Paso d)

**4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fen 1**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,51 g, 1,3 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,2 g, 3,2 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (9,0 ml, 9,0 mmol) de acuerdo al procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante la cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 2:3), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano, para dar 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)sulfonil]fenol como un sólido (0,36 g, 94%), punto de fusión 151°C;

MS [(+ESI), m/z]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,21 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,96 (td, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,37 (d, 2H), 5,09 (dd, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,89 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FO<sub>3</sub>S: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65.

Hallado: C, 65,55; H, 4,64; N, 3,56.

#### EJEMPLO 41

Paso a)

##### **6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-fenantridina (Ejemplo 40, Paso b, 0,79 g, 3,48 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio

(0,79 g, 21 mmol) y ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). En un segundo paso separado la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,8 ml, 6 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3-metilbencensulfonilo (0,66 g, 3,0 mmol, 2 equivalentes) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:19 a 3:7) para dar 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un sólido blanco homogéneo (0,57 g, 92% desde la dihidrofenantridina), punto de fusión 140°C;

MS [(+ESI), m/z]: 434 [M+Na]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,72 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Paso b)

**4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,53 g, 1,3 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (1,2 g, 3,2 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (8,9 ml, 8,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano

(gradiente de 1:9 a 1:1), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano para dar 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-2-metilfenol como un sólido homogéneo (0,25 g, 50%), punto de fusión 181°C;

MS [(-ESI), m/z] 396 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,11 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,09 (dd, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 0,89 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 0,50 H<sub>2</sub>O: C, 65,01; H, 5,21; N, 3,45. Hallado: C, 65,23; H, 4,97; N, 3,40.

#### EJEMPLO 42

Paso a)

##### **N-(3'-Metil-1,1'-bifenil-2-il)propanamida**

3'-Metil-1,1'-bifenil-2-ilamina se preparó a partir de 2-yodoanilina (2,97 g, 13,5 mmol), ácido 3-metilfenilborónico (1,84 g, 13,5 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,33 g, 0,41 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (5,4 ml, 27 mmol), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a, para dar el compuesto intermedioo bifenilamina como un aceite (2,05 g, 83%). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio precedente bifenilamina (1,89 g, 10,3 mmol), anhídrido propiónico (2,64 ml, 20,6 mmol), ácido 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,12 g, 1,0

mmol) y piridina (3,3 ml, 41 mmol) de acuerdo con el mismo procedimiento, para dar N-(3'-metil-1,1'-bifenil-2-il)propanamida como un sólido (2,45 g, 99%), punto de fusión 83°C;

MS [(-ESI), m/z]: 238 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,08 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO: C, 80,30; H, 7,16; N, 5,85.  
Hallado: C, 80,47; H, 7,12; N, 5,78.

Paso b)

**6-Etil-7-metilfenantridina**

**Y**

**6-Etil-9-metilfenantridina**

Los compuestos del título se prepararon a partir de N-(3'-metil-1,1'-bifenil-2-il)propanamida (2,35 g, 9,82 mmol) y oxiclورو de fosforoso (4,6 ml, 49 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 36, Paso b. Los regioisómeros se purificaron mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con acetato de etilo-hexano (1:9) para dar los regioisómeros separados como sólidos blancos: regioisómero A 7-metilo (0,25 g, 12%) y regioisómero B 9-metilo (1,59 g, 73%);

Regioisómero A: 6-Etil-7-metilfenantridina,

MS [(+ESI), m/z]: 222 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,53 (dd, J = 8,2, 0,5 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,2 Hz, 1,0, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H),

7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,47 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,50 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

Regioisómero B: 6-Etil-9-metilfenantridina,

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 222  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,50 (dd,  $J = 8,2, 1,3$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J = 8,2, 1,2$  Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (dd,  $J = 8,4, 1,5$  Hz, 1H), 3,36 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,47 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

Paso c)

**6-Etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-7-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-7-metilfenantridina (0,25 g, 1,1 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,26 g, 6,8 mmol) y ácido trifluoroacético (0,35 ml, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,0 ml, 6,8 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,47 g, 2,3 mmol) en diclorometano (4 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se utilizó sin nueva purificación.

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 416  $[M+Na]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,71 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 5,10 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

Paso d)

**4-[(6-Etil-7-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-7-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,45 g, 1,1 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,00 g, 2,71 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (8,0 ml, 8,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 4-[(6-etil-7-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,11 g, 25%), punto de fusión 167°C-169°C;

MS [(-ESI), m/z]: 378 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,17 (br s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,33 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 0,93 (t, 3H);

análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,35; H, 5,67; N, 3,63.

**EJEMPLO 43**

Paso a)

**6-Etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-9-metil-5,6-dihidrofenantridina**



El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-9-metilfenantridina (Ejemplo 32, Paso b, 0,50 g, 2,3 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,51 g, 13,5 mmol) y ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9 mmol) en tetrahidrofurano (11 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (1,9 ml, 14 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,93 g, 4,50 mmol) en diclorometano (11 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-9-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido cristalino blanco homogéneo, punto de fusión 133°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 394 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,72 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,53 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 5,02 (dd,  $J$  = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,88 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S · 0,10 H<sub>2</sub>O · 0,26 C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N: C, 69,97; H, 6,48; N, 4,19. Hallado: C, 69,79; H, 5,97; N, 3,57.

Paso b)

#### 4-[(6-Etil-9-metilfenantridin-6(6H)-il)sulfonil]fenol

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-9-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,67 g, 1,7 mmol), yoduro de tetrabutilamino (1,5 g, 4,1 mmol) y

tricloruro de boro 1 M en diclorometano (11,9 ml, 11,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la trituración desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar 4-[(6-etil-9-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,23 g, 36%), punto de fusión de 167°C-170°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 380  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,17 (br s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,33 (d, 2H), 5,01 (dd, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,87 (t, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,59; H, 5,47; N, 3,58.

#### EJEMPLO 44

Paso a)

##### **N-(5-Bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida**

Una suspensión agitada vigorosamente de 2-yodoanilina (10,0 g, 45,7 mmol), bromuro de potasio (6,52 g, 54,8 mmol) y molibdato de amonio tetrahidratado (0,57 g, 0,46 mmol) en ácido acético (54 ml) se enfrió a 0°C, se trató con perborato de sodio (7,74 g, 50,3 mmol) y se agitó durante dos horas cuando la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agregar agua y de agitar otra hora, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada y se filtró. El sólido filtrado se lavó con agua, se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con una

solución de carbonato de potasio acuoso saturado (2 x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar el compuesto intermedio, 4-bromo-2-yodoanilina, como un sólido rojo (12,56 g, 92%).

5-Bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-ilamina se preparó a partir del compuesto intermedio precedente, 4-bromo-2-yodoanilina (12,6 g, 42,2 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (5,9 g, 42 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,69 g, 0,84 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 N (85 ml, 425 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso a.

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-ilamina (10,1 g, 37,8 mmol), anhídrido propiónico (5,33 ml, 41,6 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,46 g, 3,8 mmol) y piridina (12,3 ml, 151 mmol), de acuerdo con el mismo procedimiento, para dar N-(5-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida como un sólido (7,74 g, 64% desde 4-bromo-2-yodoanilina), punto de fusión 133°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 320 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,21 (s, 1H), 7,52 (dd,  $J$  = 2,4, 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 3H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 2,13 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 2H), 0,95 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 3H);

Análisis calculado para  $C_{15}H_{13}BrFNO$ : C, 55,92; H, 4,07; N, 4,35. Hallado: C, 55,79; H, 4,08; N, 4,31.

Paso b)

**2-Bromo-6-etil-8-fluorofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-(5-bromo-4'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)propanamida (3,94 g, 12,2 mmol) y ácido polifosfórico (74 g), de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso b, para dar, después de la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, 2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridina como un sólido blanco (3,32 g, 89%), punto de fusión 111°C;

MS [(+ESI), m/z]: 304 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,99 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 3,33 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H);

Análisis calculado para  $C_{15}H_{11}BrFN$ : C, 59,23; H, 3,65; N, 4,60. Hallado: C, 59,00; H, 3,52; N, 4,44.

Paso c)

**2-Bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridina (3,27 g, 10,8 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (2,03 g, 53,8 mmol) y ácido trifluoroacético (3,31 ml, 43,0 mmol) en

tetrahidrofurano (43 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (9,0 ml, 65 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (2,44 g, 11,8 mmol) en diclorometano (11 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-

dihidrofenantridina como un sólido cristalino amarillo homogéneo, punto de fusión 133°C-136°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 498/500  $[M+Na]^+$ , contiene un átomo de bromo;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,94 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 6,93 (td,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 5,10 (dd,  $J = 10,0, 5,5$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 0,86 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

Paso d)

**4-[(2-Bromo-6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,61 g, 1,3 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (1,1 g, 3,1 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (9,0 ml, 9,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 35, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano

(gradiente de 3:7 a 1:1), seguido por la titulación desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 4-[(2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,23 g, 38%), punto de fusión 220°C-221°C;

MS [(-ESI), m/z]: 460 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,27 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (td, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,41 (d, 2H), 5,11 (dd, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,89 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrFNO<sub>3</sub>S: C, 54,56; H, 3,71; N, 3,03. Hallado: C, 54,33; H, 3,77; N, 2,97.

#### EJEMPLO 45

**4-[(2-Bromo-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

8-Fluoro-5-(4-metoxifenilsulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,64 g, 1,7 mmol) se trató con tribromuro de boro 1 M en diclorometano (6,6 ml, 6,6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante doce horas. Una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) se agregó lentamente a la reacción, seguido por la extracción de la mezcla con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un material crudo. El material crudo se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, se levigó con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4), y el filtrado se concentró en vacío a un sólido. Después de la trituration con diclorometano y de la filtración, el compuesto

del título se obtuvo como un sólido homogéneo (0,23 g, 37%), punto de fusión 237°C-239°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 446 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,30 (br s, 1H), 7,97 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,51 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J$  = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (td,  $J$  = 8,8 Hz, 2,7, 1H), 6,90 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 5,41 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 1,11 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrFNO<sub>3</sub>S: C, 53,58; H, 3,37; N, 3,12. Hallado: C, 53,29; H, 3,17; N, 2,97.

#### EJEMPLO 46

Paso a)

##### **Cloruro de 3-cloro-4-metoxibencensulfonilo**

Una solución agitada de 2-cloroanisol (8,90 ml, 70,1 mmol) en cloroformo (100 ml) se enfrió a 0°C, y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico (9,3 ml, 140 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada (250 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con cloroformo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un aceite viscoso que se cristalizó al estar en reposo (8,58 g, 52%), punto de fusión 78°C;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,04 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Paso b)

**6-Etil-8-fluoro-5-[(3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 6-etil-8-fluorofenantridina (Ejemplo 40, Paso b, 0,40 g, 1,8 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (0,40 g, 10,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,55 ml, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol) y cloruro de 3-cloro-4-metoxibencensulfonilo (0,51 g, 2,1 mmol, 2,1 equivalentes) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d, para dar 6-etil-8-fluoro-5-[(3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina como un producto crudo, que se utilizó sin nueva purificación.

MS [(+ESI), m/z]: 454 [M+Na]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,72 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,11 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,87 (t, 3H).

Paso c)

**2-Cloro-4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (0,41 g, 0,96 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (0,85 g, 2,3 mmol) y tricloruro de boro 1 M en diclorometano (6,7 ml, 6,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que



se describió en el Ejemplo 32, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 20:80 a 35:65), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar 2-cloro-4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,16 g, 41%), punto de fusión 174°C-177°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 416 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 11,09 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,12 (dd, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,90 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFNO<sub>3</sub>S: C, 60,36; H, 4,10; N, 3,35. Hallado: C, 60,00; H, 4,09; N, 3,24.

#### EJEMPLO 47

Paso a)

#### **6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-fenil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 44, Paso c, 0,25 g, 0,52 mmol) y ácido fenilborónico (0,06 g, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,01 g, 0,02 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,2 ml, 1 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se enfrió con una solución de cloruro

de sodio acuoso saturado (10 ml) y éter dietílico (50 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4) para dar el compuesto del título como un sólido (0,13 g, 50%);

MS [(+ESI), m/z]: 474 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,14 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 71,02; H, 5,11; N, 2,96. Hallado: C, 70,84; H, 5,24; N, 2,80.

Paso b)

**4-[(6-Etil-8-fluoro-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-fenil-5,6-dihidrofenantridina (0,13 g, 0,26 mmol) y ciclohexeno (0,48 ml, 4,8 mmol) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano (1,6 ml, 1,6 mmol). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió agregando gota a gota una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml), seguido por la extracción con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:4 a 3:7), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar 4-[(6-etil-8-fluoro-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,09 g, 71%), punto de fusión 207°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 458 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,22 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,48 (t, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 3H), 6,41 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,29 (m, 1H), 0,92 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 70,57; H, 4,83; N, 3,05.

Hallado: C, 70,27; H, 4,69; N, 2,94.

#### EJEMPLO 48

Paso a)

#### **8-Fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 2,00 g, 9,45 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,79 g, 47,4 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (2,9 ml, 21 mmol) y cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (0,78 g, 3,8 mmol, 1,1 equivalente) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con

el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 8-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido homogéneo (1,02 g, 78% desde dihidrofenantridina), punto de fusión 130°C-131°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,81 (dd,  $J = 8,0, 1,3$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,80 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 5,38 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,27 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FO<sub>3</sub>S · 0,15 C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N · 0,50 H<sub>2</sub>O: C, 64,53; H, 5,25; N, 3,95. Hallado: C, 64,87; H, 5,05; N, 3,92.

Paso b)

**3-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,50 g, 1,3 mmol), ciclohexeno (2,4 ml, 24 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (7,8 ml, 7,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4), seguido por la trituración desde hexano, para dar 3-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,37 g, 71%), punto de fusión 161°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,73 (br s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,42 (q, 1H), 1,14 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>S · 0,10 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> · 0,10 H<sub>2</sub>O: C, 64,48; H, 4,51; N, 3,69. Hallado: C, 64,47; H, 4,29; N, 3,48.

#### EJEMPLO 49

Paso a)

##### **Cloruro de 3-Fluoro-4-metoxibencensulfonilo**

Una solución agitada de 2-fluoroanisol (33,7 ml, 301 mmol) en cloroformo (250 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con ácido clorosulfónico (50,0 ml, 752 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, la mezcla de la reacción se vertió en agua helada (700 ml) y la fase acuosa separada se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío para dar cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencensulfonilo como un sólido blanco fino (58,6 g, 87%), punto de fusión 80°C;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,32 (m, 1H), 7,25 (dd,  $J$  = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

Paso b)

##### **8-Fluoro-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 2,00 g, 9,45 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,79 g, 47,7 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). En un segundo paso separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (2,7 ml, 19 mmol) y cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencensulfonilo (0,78 g, 3,5 mmol, 1,1 equivalente) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 8-fluoro-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido homogéneo (1,08 g, 84% desde dihidrofenantridina), punto de fusión 146°C-147°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 460 [ $M+AcO^-$ ];

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,77 (m, 1H), 7,56 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd,  $J = 8,1, 5,4$  Hz, 1H), 6,89 (dt,  $J = 8,7, 1,1$  Hz, 1H), 6,82 (td,  $J = 8,6, 2,6$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 8,4, 2,6$  Hz, 1H), 6,70 (dd,  $J = 10,7, 2,2$  Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 5,35 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,26 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $C_{21}H_{17}F_2NO_3S$ : C, 62,83; H, 4,27; N, 3,49. Hallado: C, 62,59; H, 4,46; N, 3,49.

Paso c)

**2-Fluoro-4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-fluoro-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,50 g, 1,3 mmol), ciclohexeno (2,3 ml, 22 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (7,5 ml, 7,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4), seguido mediante la trituración desde hexano, para dar 2-fluoro-4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,40 g, 82%), punto de fusión 191°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,79 (br s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,58 (t, 1H), 5,44 (q, 1H), 1,44 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,75; H, 3,80; N, 3,41.

#### EJEMPLO 50

Paso a)

##### **5-[(3,4-Dimetoxifenil)sulfonil]-8-fluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto intermedio dihidrofenantridina se preparó a partir de 8-fluoro-6-metilfenantridina (Ejemplo 32, Método A, Paso b, 2,00 g, 9,45 mmol) mediante el tratamiento con borohidruro de sodio (1,79 g, 47,4 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,9 mmol) en tetrahidrofurano (38 ml). En un segundo paso

separado, la dihidrofenantridina se trató con trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibencensulfonilo (0,94 g, 3,97 mmol, 1,1 equivalente) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso d. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 5-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-8-fluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina como un sólido homogéneo (1,03 g, 69% a partir de dihidrofenantridina), punto de fusión 152°C-153°C;

MS [(+ESI), m/z]: 414 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 3H), 6,41 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,38 (q, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 1,26 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FO<sub>4</sub>S: C, 63,91; H, 4,88; N, 3,39.

Hallado: C, 63,54; H, 4,97; N, 3,30.

Paso b)

**4-[(8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]bencen-1,2-diol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-8-fluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,50 g, 1,2 mmol), ciclohexeno (4,4 ml, 44 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (14,5 ml, 14,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de



sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:1 a 7:3), seguido por la recristalización desde una mezcla de diclorometano-hexano (2x), para dar 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-bencen-1,2-diol como un sólido homogéneo (0,23 g, 50%), punto de fusión 165°C-170°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 384 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,64 (br s, 1H), 9,22 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,44 - 6,41 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,37 (q, 1H), 1,13 (d, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S · 0,50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 57,55; H, 4,00; N, 3,27. Hallado: C, 57,18; H, 4,14; N, 3,21.

#### EJEMPLO 51

Paso a)

##### **6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 44, Paso c, 0,30 g, 0,63 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se enfrió a -78°C y se trató gota a gota bajo nitrógeno con una solución de n-butililitio 1,4 M en hexano (0,9 ml, 1,26 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó yodometano (0,08 ml, 1,26 mmol), y la reacción se agitó hasta que llegó a la temperatura ambiente. La reacción se enfrió con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (15 ml, 1,5 mmol) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml). La fase acuosa separada se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). La fase orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo, que se usó sin nueva purificación;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 434 [M+Na]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,97 – 6,89 (m, 3H), 6,56 (d, 2H), 5,04 (dd, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 0,85 (t, 3H).

Paso b)

**4-[(6-Etil-8-fluoro-2-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fen 1**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,24 g, 0,58 mmol), ciclohexeno (2,1 ml, 21 mmol) y tribromuro de boro 1 M en diclorometano (7,0 ml, 7,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4), seguido por la recristalización desde una mezcla de de acetato de etilo-hexano (2x), para dar 4-[(6-etil-8-fluoro-2-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido (0,14 g, 59%), punto de fusión 197°C-200°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 396 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,18 (br s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 5,07 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 0,88 (t, 3H);

Análisis calculado para  $C_{22}H_{20}FNO_3S \cdot 0,50 H_2O$ : C, 65,01; H, 5,21; N, 3,45. Hallado: C, 64,98; H, 5,08; N, 3,26.

## EJEMPLO 52

Paso a)

### 6-Etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-tien-3-il-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (Ejemplo 44, Paso c, 0,35 g, 0,73 mmol), ácido 3-tiofenborónico (0,09 g, 0,73 mmol), un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,02 g, 0,02 mmol) y una solución de hidróxido de sodio acuoso (0,3 ml, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, Paso a. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4) para dar 6-etil-5-fluoro-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-tien-3-il-5,6-dihidrofenantridina como un sólido (0,18 g, 51%);

MS [(+ESI), m/z]: 480 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,06 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,62 (d, 2H), 5,13 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 0,93 (t, 3H);

Análisis calculado para  $C_{26}H_{22}FNO_3S_2 \cdot 0,10 C_6H_{14}$ : C, 65,44; H, 4,83; N, 2,87. Hallado: C, 65,74; H, 5,05; N, 2,73.

Paso b)

**4-[(6-Etil-8-fluoro-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-tien-3-il-5,6-dihidrofenantridina (0,28 g, 0,58 mmol), ciclohexeno (13 ml, 10,5 mmol) y tribromuro de boro 1 M (3,5 ml, 3,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 47, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4) para dar 4-[(6-etil-8-fluoro-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol como un sólido homogéneo (0,17 g, 63%);

MS [(-ESI), m/z]: 464 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,20 (br s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,40 (d, 2H), 5,11 (dd, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 0,91 (t, 3H).

**EJEMPLO 53**

**4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenil 3,3-  
dimetilbutanoato**

Una solución agitada de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (Ejemplo 40, Paso d, 0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató secuencialmente piridina (0,04 ml, 0,52 mmol) y cloruro de t-butilacetilo (0,04 ml, 0,26 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura

ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,05 g, 71%), punto de fusión 128°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 482 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,75 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,17 (dd, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 5,14 (dq, 1H), 2,29 (s, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,91 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>FO<sub>4</sub>S · 0,15 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> · 0,30 H<sub>2</sub>O: C, 67,03; H, 6,19; N, 2,80. Hallado: C, 67,15; H, 6,40; N, 2,40.

#### EJEMPLO 54

##### Propionato de 4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenilo

Una solución agitada de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (Ejemplo 40, Paso d, 0,06 g, 0,16 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató secuencialmente con piridina (0,05 ml, 0,63 mmol) y cloruro de propionilo (0,03 ml, 0,3 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica

combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4) para dar el compuesto del título (0,05, 77%), punto de fusión 111°C-112°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 440  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,76 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 5,16 (dd, 1H), 2,54 (q, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (t, 3H), 0,91 (t, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S}$ : C, 65,59; H, 5,05; N, 3,19.

Hallado: C, 65,20; H, 4,98; N, 3,00.

#### EJEMPLO 55

##### **Benzoato de 4-[(6-Etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenilo**

Una solución agitada de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (Ejemplo 40, Paso d, 0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató secuencialmente con piridina (0,04 ml, 0,52 mmol) y cloruro de benzoilo (0,03 ml, 0,26 mmol). Después de agitar durante doce horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío a un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de

sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:9 a 1:4), seguido por la recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,04 g, 59%);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 488 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,06 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,59 (t, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (td, 1H), 5,20 (dd, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,93 (t, 3H);

Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>S · 0,10 H<sub>2</sub>O: C, 68,73; H, 4,57; N, 2,86. Hallado: C, 68,56; H, 4,30; N, 2,71.

#### EJEMPLO 56

Paso a)

#### 5-[(3-Fluoro-4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (7,17 g, 40 mmol), metillitio 1,4 M en éter dietílico (29 ml, 40,6 mmol) y cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencensulfonylo (8,99 g, 40 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-ciclohexano para dar 5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (6,79 g, 17,7 mmol, 44%) como un sólido blancuzco;

MS [(EI),  $m/z$ ]: 383 [M]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,79 (dd,  $J = 7,5, 1,5$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J = 7,6, 1,5$  Hz, 1H, ArH-4), 7,39 - 7,47 (m,

3H, ArH-2,3,10), 7,26 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H, ArH-7), 7,12 - 7,21 (m, 2H, ArH-8,9), 6,73 - 6,82 (m, 3H, ArH'), 5,42 (q,  $J = 7$  Hz, 1H, H-6), 3,71 (s, 3H,  $-OCH_3-4'$ ), 1,11 (d,  $J = 7$  Hz, 3H,  $-CH_3-6$ );

Análisis calculado para  $C_{21}H_{18}FNO_3S$ : C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,84; H, 4,69; N, 3,57.

Paso b)

**2-Fluoro-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,5 g, 1,3 mmol), ciclohexeno (0,33 ml, 3,25 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (7,8 ml, 7,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando secuencialmente con con diclorometano y acetato de etilo para dar 2-fluoro-4-[(6-metilfenantridin-5-(6H)-il)sulfonil]fenol (0,35 g, 0,96 mmol, 74%) como un sólido amarillo claro, punto de fusión 172°C-174°C;

MS [(-ESI)  $m/z$ ]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,71 (s, 1H,  $-OH-4'$ ), 7,79 (dd,  $J = 7,5, 1,7$  Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J = 7,6, 1,5$  Hz, 1H, ArH-4), 7,48 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-10), 7,37 - 7,45 (m, 2H, ArH-2,3), 7,25 (d,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H, ArH-7), 7,13 - 7,21 (m, 2H, ArH-8,9), 6,68 (dd,  $J = 10,7, 2,1$  Hz, 1H, ArH'-2'), 6,63 (dd,  $J = 8,9, 2,1$  Hz, 1H, ArH-6'), 6,53 (dd,  $J = 10,7, 8,9$  Hz, 1H,



ArH'-5'), 5,41(q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 1,11(d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>S·0,15 H<sub>2</sub>O: C, 64,56; H, 4,42; N, 3,76. Hallado: C, 64,31; H, 4,17; N, 3,56.

#### EJEMPLO 57

Paso a)

#### **2-Bromo-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,15 g, 3,0 mmol), bromo (0,61 ml, 12,0 mmol) y ácido acético (30 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde acetato de etilo para dar 2-bromo-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,03 g, 2,22 mmol, 74%);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 461 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,00 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H, ArH-3), 7,53 - 7,55 (m, 2H, ArH-4,10), 7,28 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-7), 7,22 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-8), 7,15 (t,  $J =$  Hz, 1H, ArH-9), 6,80 - 6,87 (m, 3H, ArH'-2',5',6'), 5,44 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 3,72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6).

Paso b)

#### **4-[(2-Bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-fluorofenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-5-[(3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,5g, 1,08 mmol), ciclohexeno (0,27 ml, 3,58 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,49 ml, 6,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso b. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde diclorometano para dar 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-fluorofenol (0,15 g, 0,34 mmol, 31%) como un sólido blancuzco, punto de fusión 203°C-206°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 446  $[M-H]^-$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,77 (s, 1H, -OH-4'), 8,01 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (dd,  $J$  = 8,6, 2,3 Hz, 1H, ArH-4), 7,52 - 7,57 (m, 2H, ArH-3,10), 7,28 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-7), 7,23 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-8), 7,16 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,79 (dd,  $J$  = 10,7, 2,1 Hz, 1H, ArH'-2'), 6,67 (dd,  $J$  = 8,6, 2,1 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,57 (t,  $J$  = 8,6 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,43 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,14 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrFNO<sub>3</sub>S · 0,35 H<sub>2</sub>O: C, 52,84; H, 3,48; N, 3,08. Hallado: C, 52,76; H, 3,33; N, 2,98.

#### EJEMPLO 58

Paso a)

##### 1-Metoxi-2-(trifluorometil)benceno

Una solución agitada de 2-hidroxibenzotrifluoruro (23,0 g, 142 mmol) en 2-butanona (107 ml) se trató con carbonato de potasio (25,51 g, 185 mmol) y yodometano (13,3 ml, 213 mmol). La mezcla

se calentó a reflujo toda la noche bajo argón hasta que la cromatografía de capa delgada mostró la finalización de la reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra diatomácea. El sólido filtrado se lavó con acetona y el filtrado se concentró cuidadosamente en vacío sin calentar. El líquido crudo resultante se purificó mediante destilación al vacío para dar el compuesto del título (21,79 g, 0,124 mol, 74%) como un líquido incoloro.

7,56 (m, 2H, ArH-4,5), 7,20 (m, 1H, ArH-6), 7,03 (m, 1H, ArH-3), 3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-1).

Paso b)

**Cloruro de 4-Metoxi-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo**

Una solución de 1-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 56,8 mmol) en cloroformo seco (76 ml) se enfrió a 0°C y se trató con ácido clorosulfónico (7,55 ml, 113,5 mmol) gota a gota bajo argón. Después de que se termina el agregado, la mezcla de la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La reacción se enfrió vertiendo la mezcla lentamente sobre hielo. La fase acuosa separada se extrajo con cloroformo (3x) La fase orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (2x) y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró en vacío para dar el compuesto del título (8,77 g, 31,9 mmol, 56%) como un sólido gris;

MS [(+ESI), m/z]: 274 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,81 (dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz, 1H, ArH-6), 7,75 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz, ArH-2), 7,20 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz, ArH-5), 3,89 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ -4);

Análisis calculado para  $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 34,99; H, 2,2.

Hallado: C, 34,98, H, 2,1.

Paso c)

**5-[(4-Metoxi-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (5,38 g, 30 mmol), metillitio 1,4 M en éter dietílico (21,8 ml, 30,5 mmol), y cloruro de 4-metoxi-3-(trifluorometil)bencensulfonilo (8,24 g, 30 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar 5-[(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (5,75 g, 13,27 mmol, 44%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH-1), 7,63 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, ArH-4), 7,49 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,25 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H, ArH-7), 7,18 - 7,09 (m, 3H, ArH-8,9, ArH'-6'), 6,98 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH'-2'), 6,88 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, ArH'-5'), 5,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 3,77 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ -4'), 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-\text{CH}_3$ -6);

Análisis calculado para  $C_{22}H_{18}F_3NO_3S$ : C, 60,96; H, 4,19; N, 3,23. Hallado: C, 60,88; H, 4,1; N, 3,03.

Paso d)

**4-[(6-Metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,5 g, 1,15 mmol), ciclohexeno (0,29 ml, 2,88 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (6,92 ml, 6,92 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-(trifluorometil)fenol (0,044 g, 0,104 mmol, 9%) como un sólido blancuzco, punto de fusión 213°C-215°C;

MS [(-ESI)  $m/z$ ]: 418  $[M-H]^-$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,44 (s, 1H, OH-4'), 7,78 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,62 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH-4), 7,47 - 7,40 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,24 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 - 7,10 (m, 2H, ArH-8,9), 6,99 (dd,  $J$  = 8,7, 2,0 Hz, 1H, ArH'-6'), 6,94 (s, 1H, ArH'-2'), 6,56 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H, ArH'-5'), 5,41 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, H-6), 1,14 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para  $C_{21}H_{16}F_3NO_3S \cdot 0,20 CH_2Cl_2 \cdot 0,20 H_2O$ : C, 57,87; H, 3,85; N, 3,18. Hallado: C, 57,75; H, 3,91; N, 3,05.

**EJEMPLO 59**

Paso a)

**Cloruro de 4-Metoxi-3,5-dimetilbencensulfonilo**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-metoxi-1,3-dimetilbenceno (6,81 g, 50 mmol) y ácido clorosulfónico (6,65 ml, 100 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 58, paso b para dar cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbencensulfonilo (7,43 g, 31,3 mmol, 63%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 234 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,24 (s, 2H, ArH-2,6), 3,62 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4), 2,19 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>-3,5);

Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub>S· 0,3 H<sub>2</sub>O: C, 45,02; H, 4,87.

Hallado: C, 44,92; H, 4,78.

Paso b)

**5-[(4-Metoxi-3,5-dimetilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de fenantridina (3,58 g, 20 mmol), metillitio 1,4 M en éter dietílico (14,5 ml, 20,3 mmol) y cloruro de 4-metoxi-3,5-dimetilbencensulfonilo (4,69 g, 20 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar 5-[(4-metoxi-3,5-

dimetilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (4,86 g, 12,6 mmol, 62%) como un sólido;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 394 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7,78 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,59 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,45 - 7,38 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,21 - 7,16 (m, 2H, ArH-7,8), 7,10 (t,  $J$  = 7,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,60 (s, 2H, ArH'-2',6'), 5,35 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 1H, H-6), 3,48 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,85 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>-3',5'), 1,13 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 70,20; H, 5,89; N, 3,56.

Hallado: C, 80,08; H, 5,84; N, 3,45.

Paso c)

**2,6-Dimetil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (1,0 g, 2,54 mmol), ciclohexeno (0,54 ml, 6,36 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15,3 ml, 15,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 2,6-dimetil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,79 g, 2,0 mmol, 82%) como un sólido blanco, punto de fusión 211°C-213°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 380 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,93 (s, 1H, -OH-4'), 7,76 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,44 - 7,34 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,22 - 7,17 (m, 2H, ArH-7,8), 7,11 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H, ArH-9), 6,52 (s, 2H, ArH'-2',6'), 5,36 (q,

$J = 7,0 \text{ Hz}$ , 1H, H-6), 1,79 (s, 6H,  $-\text{CH}_3-3',5'$ ), 1,12 (d,  $J = 7,0 \text{ Hz}$ , 3H,  $-\text{CH}_3-6$ );

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} \cdot 0,65 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 67,55; H, 5,75; N, 3,58. Hallado: C, 67,43; H, 5,55; N, 3,44.

#### EJEMPLO 60

Paso a)

##### 4'-Metil-1,1'-bifenil-2-amina

Una solución agitada de 2-yodoanilina (5,0 g, 22,8 mmol), y ácido 4-metilfenilborónico (3,1 g, 22,8 mmol) en tetrahidrofurano se trató bajo argón con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,37 g, 0,46 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5,0 N (9,1 ml, 45,7 mmol). La mezcla de la reacción se calentó bajo reflujo durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó en vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:12) para dar el compuesto del título (3,26 g, 17,8 mmol, 78%) como un gel naranja;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 184  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7,29 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{ArH}'-2',6'$ ), 7,24 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{ArH}'-3',5'$ ), 7,02 (t, 1H,  $\text{ArH}-5$ ), 6,95 (d,  $J = 7,6$ , 1H,  $\text{ArH}-6$ ), 6,74 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{ArH}-$



3), 6,61 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, ArH-4), 4,69 (s, 2H,  $-NH_2$ -2), 2,33 (s, 3H,  $-CH_3$ -4');

Análisis calculado para  $C_{13}H_{13}N$ : C, 85,21; H, 7,15; N, 7,64.

Hallado: C, 85,0; H, 7,15; N, 7,55.

Paso b)

**N-(4'-Metil-1,1'-bifenil-2-il)acetamida**

Una solución agitada de 4'-metil-1,1'-bifenil-2-amina (3,09 g, 16,87 mmol) en diclorometano se trató con anhídrido acético (1,75 ml, 18,6 mmol), piridina (3,14 ml, 38,8 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,062 g, 0,506 mmol). Después de agitar bajo argón durante 16 horas, una solución de amonio acuoso saturado (5 ml) se agregó a la mezcla de la reacción y se continuó agitando otros 30 minutos. La mezcla de la reacción se vertió en una solución de ácido clorhídrico 0,1 N. La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (3x). La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se removió en vacío. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (3,17 g, 14,1 mmol, 83%) como un sólido cristalino incoloro;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 226  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 9,16 (s, 1H, NH), 7,45 - 7,22 (m, 8H, ArH), 2,34 (s, 3H,  $CH_3$ -3',5'), 1,88 (s, 3H,  $-C(O)CH_3$ );

Análisis calculado para  $C_{15}H_{15}NO$ : C, 79,97; H, 6,71; N, 6,22.

Hallado: C, 80,13; H, 6,76; N, 6,11.

Paso c)

**6,8-Dimetilfenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4'-metil-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (3,05 g, 13,5 mmol) y ácido polifosfórico (40 g) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, paso b. El producto crudo se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar 6,8-dimetilfenantridina (2,04 g, 9,82 mmol, 73%) como un sólido amarillo claro;

MS [(+ESI), m/z]: 208 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH-1), 8,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-4), 8,11 (s, 1H, ArH-7), 7,97 (d, J = 8,1, 1H, ArH-10), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H, ArH-9), 7,71 - 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H, ArH-2), 7,63 (t, J = 8,1 Hz, 1H, ArH-3), 2,94 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-6), 2,58 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-8);

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N: C, 86,92; H, 6,32; N, 6,76.

Hallado: C, 86,65; H, 6,35; N, 6,62.

Paso d)

**5-[(4-Metoxifenil)sulfonyl]-6,8-dimetil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 6,8-dimetilfenantridina (1,95 g, 9,41 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se trató con borohidruro de sodio (1,42 g, 37,6 mmol) y ácido trifluoroacético (0,72 ml, 9,41 mmol). Después de agitar toda la noche bajo argón, se agregó otro equivalente de borohidruro de sodio y la mezcla se

calentó a reflujo durante cinco horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una mezcla de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a una dihidrofenantridina cruda. Una solución de dihidrofenantridina cruda en diclorometano (25 ml) se trató con trietilamina (5,25 ml, 37,63 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (2,14 g, 10,3 mmol). Después de agitar durante 18 hrs bajo argón a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se enfrió con una solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano (2x). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó en vacío a un sólido naranja. El sólido naranja se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar el compuesto del título (1,61 g, 4,24 mmol, 45%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 380  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,72 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-1), 7,58 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, ArH-4), 7,39 - 7,31 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,00 (s, 1H, ArH-7), 6,95 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,93 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, ArH-9), 6,55 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,31 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-6), 3,63 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 2,25 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-8), 1,12 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para  $C_{22}H_{21}NO_3S$ : C, 69,63; H, 5,58; N, 3,69.

Hallado: C, 69,31; H, 5,42; N, 3,57.

Paso e)

**4-[(6,8-Dimetilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6,8-dimetil-5,6-dihidrofenantridina (0,6 g, 1,58 mmol), ciclohexeno (0,4 ml, 3,95 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (9,5 ml, 9,49 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 4-[(6,8-dimetilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,31 g, 0,85 mmol, 54%) como un sólido blanco, punto de fusión 111°C-113°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 364  $[M-H]^-$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 10,20 (s, 1H, OH-4'), 7,73 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-1), 7,57 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, ArH-4), 7,38 - 7,31 (m, 3H, ArH-2,3,10), 7,01 (s, 1H, ArH-7), 6,95 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H, ArH-9), 6,84 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,34 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,31 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, H-6), 2,25 (s, 3H,  $-CH_3$ -8), 1,11 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H,  $-CH_3$ -6);

Análisis calculado para  $C_{21}H_{19}NO_3S \cdot 0,40 H_2O$ : C, 67,68; H, 5,36; N, 3,76. Hallado: C, 67,45; H, 5,16; N, 3,64.

**EJEMPLO 61**

Paso a)

**4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-amina**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-yodoanilina (5,0 g, 22,83 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (3,57 g, 22,8 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,373 g, 0,46 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5,0 M (9,1 ml, 45,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 60, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:12) para dar 4'-cloro-1,1'-bifenil-2-amina (3,67 g, 18,0 mmol, 79%) como un aceite naranja;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 204  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 7,04 (td,  $J = 7,4, 1,1$  Hz, 1H, ArH-5), 6,96 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-6), 6,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, ArH-3), 6,62 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH-4), 4,80 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ -2);

Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN} \cdot 0,05 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 70,46; H, 4,98; N, 6,85. Hallado: C, 70,3; H, 4,88; N, 6,86.

Paso b)

**N'-(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 4'-cloro-1,1'-bifenil-2-amina (3,5 g, 17,19 mmol), anhídrido acético (1,79 ml, 18,9 mmol), piridina (3,2 ml, 39,5 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0,06 g, 0,52 mmol) de acuerdo con el

procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 60, paso b. El producto se purificó mediante recristalización desde una mezcla de acetato de etilo-hexano para dar N-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,16 g, 8,78 mmol, 51%) como un sólido blanco;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 244 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,28 (s, 1H, -NH), 7,49 - 7,26 (m, 8H, ArH), 1,87 (s, 3H, -C(O)CH<sub>3</sub>);

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO: C, 68,44; H, 4,92; N, 5,7.

Hallado: C, 68,39; H, 4,92; N, 5,62.

Paso c)

#### 8-Cloro-6-metilfenantridina

El compuesto del título se preparó a partir de N-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,1 g, 8,55 mmol) y ácido polifosfórico (25,3 g) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 32, Método A, Paso b. El producto crudo se recristalizó desde una mezcla de hexano-acetato de etilo para dar 8-cloro-6-metilfenantridina (1,66 g, 7,28 mmol, 85%) como un sólido blancuzco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 228 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, ArH-1), 8,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, ArH-4), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, ArH-7), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH-10), 7,95 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H, ArH-9), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH-2), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, ArH-3), 2,96 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN: C, 73,85; H, 4,43; N, 6,15.

Hallado: C, 73,53; H, 4,37; N, 6,05.

Paso d)

**8-Cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 8-cloro-6-metilfenantridina (1,6 g, 7,03 mmol) en tetrahidrofurano (67 ml) se trató con borohidruro de sodio (2,13 g, 56,2 mmol) y ácido trifluoroacético (1,08 ml, 3,51 mmol) y se calentó a reflujo durante 5,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una mezcla de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó en vacío a una dihidrofenantridina cruda. Una solución de la dihidrofenantridina en diclorometano (19 ml) se trató con trietilamina (3,9 ml, 28,1 mmol) y cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (1,60 g, 7,73 mmol). Después de agitar durante 18 horas bajo argón a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se enfrió con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N, y se extrajo con diclorometano (2x). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó en vacío a un sólido naranja. El sólido naranja se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:8) para dar el compuesto del título (1,65 g, 4,11 mmol, 59%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 400  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,78 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,61 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, ArH-4), 7,48 - 7,36 (m, 4H, ArH-2,3,7,10), 7,16 (dd,  $J$  = 8,4, 2,3 Hz, 1H, ArH-9), 6,99 (dd,  $J$  = 11,7, 2,9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,60 (dd,  $J$  = 11,6, 2,8 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 3,66 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>-4'), 1,13 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub>S: C, 63,07; H, 4,54; N, 3,5.

Hallado: C, 62,96; H, 4,67; N, 3,34.

Paso e)

**4-[(8-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,6 g, 1,50 mmol), ciclohexeno (0,304 ml, 3,75 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (9,0 ml, 9,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano para dar 4-[(8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,24 g, 0,63 mmol, 42%) como un sólido blanco, punto de fusión 176°C-178°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 384 [M-H]<sup>-</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,23 (s, 1H, -OH-4'), 7,78 (dd,  $J$  = 7,7, 1,6 Hz, 1H, ArH-1), 7,60 (dd,  $J$  = 7,9, 1,2 Hz, 1H, ArH-4), 7,49 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, ArH-10), 7,46 - 7,36 (m, 3H, ArH-2,3,7), 7,17 (dd,  $J$  = 8,5, 2,2 Hz, 1H, ArH-9), 6,87 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,38 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,41 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H, H-6), 1,12 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);



Análisis calculado para  $C_{20}H_{16}ClNO_3S \cdot 0,45 H_2O$ : C, 60,97; H, 4,32; N, 3,56. Hallado: C, 60,95; H, 4,01; N, 3,43.

### EJEMPLO 62

Paso a)

**2-Bromo-8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,9 g, 2,38 mmol), bromo (0,12 ml, 9,50 mmol) y ácido acético glacial (24 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 4, paso a. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (gradiente de 1:3 a 1:1) para dar 2-bromo-8-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,70 g, 1,46 mmol, 61%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 478  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH-1), 7,64 (dd,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H, ArH-4), 7,56 - 7,53 (m, 2H, ArH-3,10), 7,38 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, ArH-7), 7,16 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H, ArH-9), 7,05 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,63 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,43 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, H-6), 3,67 (s, 3H,  $-OCH_3-4'$ ), 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $-CH_3-6$ );

Análisis calculado para  $C_{21}H_{17}BrClNO_3S$ : C, 52,68; H, 3,58; N, 2,93. Hallado: C, 52,98; H, 3,71; N, 2,9.

Paso b)

**4-[(4-Bromo-8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-8-cloro-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,6 g, 1,25 mmol), ciclohexeno (0,32 ml, 3,13 mmol) y tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (7,52 ml, 7,52 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1, paso b. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice, levigando con diclorometano, para dar 4-[(2-bromo-8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (0,33 g, 0,71 mmol, 56%) como un sólido amarillo claro, punto de fusión 213°C-215°C;

MS [(-ESI)  $m/z$ ]: 462 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,29 (s, 1H, -OH-4'), 8,01 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H, ArH-1), 7,63 - 7,52 (m, 3H, ArH-3,4,10), 7,41 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H, ArH-7), 7,18 (dd,  $J$  = 8,4, 2,0 Hz, 1H, ArH-9), 6,92 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-2',6'), 6,41 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H, ArH'-3',5'), 5,43 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H, H-6), 1,13 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>-6);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrClNO<sub>3</sub>S: C, 51,69; H, 3,25; N, 3,01. Hallado: C, 51,53; H, 3,26; N, 2,93.

Los ejemplos 63 a 96 se sintetizaron como un conjunto dirigido automatizado en una forma combinatoria de acuerdo con el Procedimiento General A que se describe a continuación.

**Procedimiento General A**

## Paso a)

Una solución 0,25 M de 2-bromo-6-etil-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridina (400  $\mu$ L, 45,8 mg, 100  $\mu$ mol) en 1,4-dioxano y una solución 0,25 M del ácido aril (o alquil) borónico (800  $\mu$ L, 200  $\mu$ mol) en 1,4-dioxano se mezclaron juntos en un frasco de dos dracmas y se trataron con una solución 0,05 M recién preparada de tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0) (300  $\mu$ L, 5,78 mg, 15  $\mu$ mol) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (150  $\mu$ L, 41,5 mg, 300  $\mu$ mol). La mezcla se purgó con argón durante 30 minutos y se calentó a 100°C durante hasta seis horas. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de líquido de alto rendimiento. Al terminar, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (3 ml) y una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5 M (2 ml). Después de agitar durante 30 minutos y de centrifugar, la fase orgánica se separó y se concentró a un residuo en un frasco limpio, y el producto se confirmó mediante MS (APCI+).

Una solución agitada del producto acoplado de Suzuki del Procedimiento General A, Paso a, y ciclohexeno (100  $\mu$ L, 1,0 mmol) en diclorometano (600  $\mu$ L) se trató bajo argón en una caja de guantes a -30°C con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (800  $\mu$ L, 800  $\mu$ mol). Después de que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante cinco horas. La reacción se enfrió a -30°C y se enfrió con metanol (200  $\mu$ L) a una velocidad de 1 ml/min. La mezcla se diluyó con diclorometano (2 ml) y agua (2

ml), se agitó y la fase orgánica se separó y se concentró mediante centrifugación a un residuo. El residuo se diluyó con sulfóxido de dimetilo (800  $\mu$ L) y se purificó mediante tecnologías de purificación de alto rendimiento para dar el compuesto purificado, que se confirmó mediante LCMS (ES-, FA, CV=20 o 5).

#### EJEMPLO 63

**2-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 458,14151  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{27}H_{23}NO_4S$ : 458,14206.

#### EJEMPLO 64

**4-{[6-Etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 488,13407  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{28}H_{25}NO_3S_2$ : 488,13487.

#### EJEMPLO 65

**4-{[6-Etil-2-[(E)-2-feniletetil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 468,16250  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{29}H_{25}NO_3S$ : 468,16279.

#### EJEMPLO 66

**4-{[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 518,17747 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: 518,17844.

#### EJEMPLO 67

**4-{[2-(3-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 476,10774 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>S: 476,10817.

#### EJEMPLO 68

**4-[(6-Etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 493,15815 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 493,15804.

#### EJEMPLO 69

**4-[(6-Etil-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 442,14691 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S: 442,14714.

#### EJEMPLO 70

**4-{[6-Etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 456,16263 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S: 456,16279.

#### EJEMPLO 71

**4-[(6-Etil-2-tientren-1-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 580,10708 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: 580,10694.

#### EJEMPLO 72

**4-{ [2-(1-Benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-  
il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 482,14186 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S:  
482,14206.

**EJEMPLO 73**

**4-{ [6-Etil-2-(4-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-  
il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 458,14136 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S:  
458,14206.

**EJEMPLO 74**

**4-{ [2-(2-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 476,10818 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para  
C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>S: 476,10817.

**EJEMPLO 75**

**4-{ [6-Etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 470,17797 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S:  
470,17844.

**EJEMPLO 76**

**1-(5-{6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-  
dihidrofenantridin-2-il}tien-2-il)etanona**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 490,11440 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para  
C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: 490,11413.

**EJEMPLO 77**

**5-(6-Etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il)pirimidino-2,4-diol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 476,12804 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 476,12747.

**EJEMPLO 78**

**4-([6-Etil-2-(2-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 472,15783 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S: 472,15771.

**EJEMPLO 79**

**4-([6-Etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 462,11896 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 462,11921.

**EJEMPLO 80**

**4-([6-Etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 502,15006 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 502,15052.

**EJEMPLO 81**

**4-([6-Etil-2-[(E)-2-feniletetil]fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 482,17829 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: 482,17844.

**EJEMPLO 82**

**4-{6-Etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}benzeno-1,2-diol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 488,15249 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S: 488,15262.

**EJEMPLO 83**

**4-{[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 532,19391 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: 532,19409.

**EJEMPLO 84**

**4-{[6-Etil-2-(3-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 472,15779 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S: 472,15771.

**EJEMPLO 85**

**4-{[2-(3-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 490,12370 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>S: 490,12382.

**EJEMPLO 86**

**4-{[6-Etil-2-[(E)-hept-1-eniol]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 476,22567 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado pra C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>S: 476,22539.



**EJEMPLO 87**

**4-[(6-Etil-2-piridin-4-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 457,15770 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 457,15804.

**EJEMPLO 88**

**4-[(6-Etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 507,17306 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 507,17369.

**EJEMPLO 89**

**4-{[6-Etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 470,17835 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: 470,17844.

**EJEMPLO 90**

**4-{[2-(1-Benzotien-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 512,13482 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 512,13487.

**EJEMPLO 91**

**4-{[2-(1-Benzotien-3-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 512,13470 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: 512,13487.

#### EJEMPLO 92

**4-[(2-Dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 546,17342 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>S: 546,17336.

#### EJEMPLO 93

**4-{[2-(1-Benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 496,15765 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S: 496,15771.

#### EJEMPLO 94

**4-{[6-Etil-2-(4-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 472,15758 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S: 472,15771.

#### EJEMPLO 95

**4-{[2-(2-Clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 490,12405 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>S: 490,12382.

#### EJEMPLO 96

**4-{[6-Etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}-2-metilfenol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 484,19412  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{30}H_{29}NO_3S$ : 484,19409.

**EJEMPLO 97**

**1-(5-{6-Etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}tien-2-il)etanona**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 504,12969  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{28}H_{25}NO_4S_2$ : 504,12978.

**EJEMPLO 98**

**5-{6-Etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}pirimidino-2,4-diol**

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 490,14349  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{26}H_{23}N_3O_5S$ : 490,14312.

**EJEMPLO 99**

Paso a)

**1-(2',4,4'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona**

Una solución agitada de 2-bromo-5-fluoroacetofenona (11,72 g, 54 mmol) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (8,53 g, 54 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (2,20 g, 2,69 mmol, 5% en moles) y una solución de hidróxido de sodio (21,6 ml, 108 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se

disolvió en éter dietílico, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, y el solvente se evaporó en vacío hacia un aceite marrón crudo (11,72 g). El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre 3% y 10% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, el compuesto del título como un aceite incoloro purificado (7,11 g, 28,4 mmol, 52%);

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 251,06705  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{14}H_9F_3O$ : 251,06783;

IR (Película),  $\nu_{max}$ : 2918, 1695, 1604, 1481, 1424, 1267, 1186, 1139, 1100, 962, 850, 814  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 2,44 (s, 3H), 7,16 (tdd,  $J = 8,5, 2,5, 0,9$  Hz, 1H), 7,28 (ddd,  $J = 10,5, 9,4, 2,6$  Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,50 (td,  $J = 8,5, 2,7$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 9,4, 2,7$  Hz, 1H);

Análisis calculado para  $C_{14}H_9F_3O$ : C, 67,20; H, 3,63; N, 0,00.

Hallado: C, 67,37; H, 3,46; N, 0,00.

Paso b)

**1-(2,4,4'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

Una solución agitada de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (6,80 g, 27,2 mmol) en metanol anhidro (560 ml) se trató con acetato de amonio seco (108 g, 1,4 mol) y cianoborohidruro de sodio (3,64 g, 56 mmol). La reacción se calentó bajo nitrógeno a 60°C durante quince horas, se enfrió a

temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se trató con una solución de amoníaco acuoso saturado y se extrajo dos veces con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y ocho veces (o hasta que la amina ya no estaba presente en la capa orgánica) con una solución de ácido clorhídrico acuoso. La capa acuosa ácida combinada se filtró para dar un dímero dialquilado, clorhidrato de N,N-bis[1-2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (1:1) (0,86 g, 1,77 mmol, 13%) como un sólido incoloro, punto de fusión 285°C. El filtrado acuoso se extrajo con éter dietílico (1x) y se neutralizó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio acuoso 2,5 N. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió en vacío por debajo de la temperatura ambiente para dar el compuesto del título, como un aceite incoloro transparente homogéneo (4,30 g, 17,1 mmol, 61%);

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 252,09935  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{14}H_{12}F_3N$ : 252,09946;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,07 (ancho s, 3H), 2,01 (ancho s, 2H), 3,77 (q,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 3H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 7,53 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H).

Paso c)

**4-Metoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida**

Una solución agitada de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,71 g, 2,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se

trató con cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (0,62 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 6,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas, y el solvente se evaporó en vacío a un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre el 5% y el 50% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 40 ml/min, para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,80 g, 1,90 mmol, 67%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 178°C-180°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 422 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 420 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{\max}$ : 3241, 1594, 1481, 1425, 1325, 1264, 1145, 1024, 835, 670 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,16 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,05 - 7,38 (m, 6H), 7,42 (ddd,  $J$  = 8,9, 2,8, 2,2 Hz, 2H), 8,06 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H, rotómero principal), 8,11 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H, rotómero minoritario), existe como una relación de 2:1 de los rotómeros; Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 59,85; H, 4,31; N, 3,32. Hallado: C, 59,93; H, 4,33 N, 3,34.

Paso d)

**3,8-Difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una suspensión agitada de 4-metoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida (0,74 g, 1,74 mmol) y carbonato de potasio (0,48 g, 3,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató durante doce horas a 100°C. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en agua destilada. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se filtró un precipitado y se secó bajo alto vacío. El precipitado se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con una mezcla de 15% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min par dar, después de la evaporación del solvente, un sólido incoloro. La cristalización desde éter dietílico-hexano dio el compuesto del título (0,67 g, 1,65 mmol, 95%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 141°C-143°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Solid),  $\nu_{\max}$ : 1593, 1479, 1340, 1240, 1150, 1071, 960, 811, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,46 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,64 (ddd,  $J = 9,1, 3,1, 2,1$  Hz, 2H), 6,97 (td,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,06 (ddd,  $J = 9,1, 3,1, 2,1$  Hz, 2H), 7,19 (dd,  $J = 9,2, 2,7$  Hz, 1H), 7,27 (td,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 10,0, 2,7$  Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J = 8,8, 5,4$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 8,8, 6,2$  Hz, 1H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 62,83; H, 4,27; N, 3,49. Hallado: C, 63,07; H, 4,22; N, 3,39.

Paso e)

**4-[(6R)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
11]sulfonil}fenol\***

Una suspensión agitada de 3,8-difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,73 g, 1,74 mmol) y ciclohexeno (4,10 g, 50,0 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15,0 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a -20°C y se enfrió con metanol (5 ml). El solvente se evaporó en vacío hacia un aceite oscuro. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre 5% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente en vacío y la trituración con hexano, 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol como un sólido racémico incoloro (0,44 g, 1,13 mmol, 65%).

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-11)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal, preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 10% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención a 13,2 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta dio, después de la trituración con 2-propanol-hexano, 4-[(6R)-3,8-difluoro-6-



metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil}fenol\* (0,15 g, 0,40 mmol, 23%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 194°C-195°C;

$T_R = 13,2$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -225^\circ$  ( $c = 11,7$  mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388  $[M+H]^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386  $[M-H]^-$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3397, 3320, 1586, 1482, 1440, 1241, 1147, 952, 812, 70  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,45 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,43 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,1$  Hz, 2H), 6,95 (ddd,  $J = 6,7, 2,8, 2,1$  Hz, 2H), 6,98 (td,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 9,2, 2,7$  Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 8,7, 2,8$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 10,0, 2,7$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,8, 5,4$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,8, 6,2$  Hz, 1H), 10,29 (s, 1H);

Análisis calculado para  $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ : C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,67; H, 3,72; N, 3,59.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

#### EJEMPLO 100

##### 4-{[(6S)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil}fenol\*

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AD-H (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 10% 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min.

Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 17,6 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta, dio después de la trituration con 2-propaol-hexano, 4-[[[(6S)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\* (0,15 g, 0,39 mmol, 22%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 194°C-196°C;

$T_R = 17,6$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +233^\circ$  ( $c = 11,0$  mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388  $[M+H]^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386  $[M-H]^-$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3396, 3329, 1586, 1481, 1439, 1327, 1241, 1147, 951, 812, 701  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,45 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,43 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 1,8$  Hz, 2H), 6,96 (ddd,  $J = 8,8, 2,8, 2,1$  Hz, 2H), 6,98 (td,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 9,2, 2,7$  Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 10,0, 2,7$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,5, 5,4$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,8, 6,2$  Hz, 1H), 10,29 (s, 1H);

Análisis calculado para  $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ : C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 60,94; H, 3,52; N, 3,50.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

#### EJEMPLO 101

Paso a)

**3-Metoxi-N-(1'-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,71 g, 2,84 mmol), cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (0,62 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 6,0 mmol) en diclorometano (5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 99, paso c. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi sobre gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de entre 5% y 50% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,96 g, 2,28 mmol, 80%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión 129°C-130°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 422 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 420 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$  : 3260, 1594, 1479, 1426, 1325, 1248, 1153, 1079, 917, 866, 681 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,18 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 3,71, (s, 3H, rotámero minoritario), 3,74 (s, 3H, rotámero principal), 4,04 - 4,11 (m, 1H), 6,98 - 7,38 (m, 10H), 8,25 (ancho s, 1H, rotámero minoritario), 8,28 (ancho s, 1H, rotámero principal), existe como una mezcla 2:1 de rotámeros;

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 59,85; H, 4,31; N, 3,32. Hallado: C, 59,67; H, 4,11; N, 3,17.

Paso b)

**3,8-Difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una suspensión agitada de 3-metoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida (0,88 g, 2,1 mmol) y carbonato de potasio (0,58 g, 4,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó durante doce horas a 100°C. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en agua destilada. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, un precipitado se filtró y se secó bajo alto vacío. El compuesto del título (0,81 g, 2,0 mmol, 96%) se obtuvo como un polvo cristalino fino incoloro, punto de fusión 147°C-149°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402 [M+H]<sup>+</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{\max}$ : 1597, 1477, 1342, 1241, 1160, 1046, 955, 815, 705 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,17 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,6 (s, 3H), 5,53 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J$  = 3,8, 1,4 Hz, 1H), 6,67 (dt,  $J$  = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,88 (ddd,  $J$  = 8,3, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,95 (td,  $J$  = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J$  = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,30 (td,  $J$  = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J$  = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 62,83; H, 4,27; N, 3,49. Hallado: C, 62,65; H, 3,92; N, 3,44.

Paso c)

**3-([(6R)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonyl}fenol\***

Una suspensión agitada de 3,8-difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,90 g, 2,24 mmol) y ciclohexeno (4,10 g, 50,0 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15,0 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se enfrió con metanol (5 ml). El solvente se evaporó en vacío a un aceite oscuro. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de entre 5% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente en vacío y la trituración con hexano, 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol, como un sólido racémico incoloro (0,55 g, 1,42 mmol, 63%).

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonyl]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico uno con un tiempo de retención de 18,1 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta dio, después de la trituración con éter dietílico-hexano, 3-[[6R)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonyl]fenol\* (0,08 g, 0,20 mmol, 8,9%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión  $181^{\circ}\text{C}$ - $183^{\circ}\text{C}$ ;

$T_R = 18,1$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -218^\circ$  ( $c = 10,5$  mg/mL in MeOH);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388  $[M+H]^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386  $[M-H]^-$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3404, 1605, 1478, 1446, 1305, 1239, 1158, 1067, 959, 822, 709  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,46 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,53 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,59 (ddd,  $J = 7,8$ , 1,6, 0,9 Hz, 1H), 6,68 (ddd,  $J = 8,1$ , 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,93 (td,  $J = 8,7$ , 2,8 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 9,2$ , 2,7 Hz, 1H), 7,28 (td,  $J = 8,6$ , 2,7 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 10,1$ , 2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,8$ , 5,4 Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 8,8$ , 6,2 Hz, 1H), 9,8 (s, 1H);

Análisis calculado para  $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ : C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,60; H, 3,76; N, 3,31.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

## EJEMPLO 102

### 3-([6S]-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil}fenol\*

Los enantiómeros de 3-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H® (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 19,6 minutos y monitoreado

mediante detección de radiación ultravioleta dio, después de la trituración con éter dietílico-hexano, 3-([(6S)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol\* (0,08 g, 0,20 mmol, 8,9%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 181°C-182°C;

$T_R = 19,6$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +241^\circ$  ( $c = 10,0$  mg/mL in  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386  $[M-H]^-$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$ : 3406, 1606, 1479, 1446, 1259, 1160, 1068, 823, 711  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,46 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,53 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,59 (ddd,  $J = 7,8$ , 1,6, 0,9 Hz, 1H), 6,68 (ddd,  $J = 8,1$ , 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,93 (td,  $J = 8,7$ , 2,8 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J = 9,2$ , 2,7 Hz, 1H), 7,28 (td,  $J = 8,6$ , 2,7 Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 10,1$ , 2,6 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 8,8$ , 5,4 Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 8,8$ , 6,2 Hz, 1H), 9,8 (s, 1H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$ : C, 62,01; H, 3,90; N, 3,62. Hallado: C, 61,83; H, 3,87; N, 3,51.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

### EJEMPLO 103

Paso a)

**2,4-Dimetoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-**

**il)bencensulfonamida**

Una solución agitada de 1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (0,71 g, 2,84 mmol) en diclorometano (5 ml) se

trató con cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (0,71 g, 3,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 6,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante doce horas, y el solvente se evaporó en vacío a un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de entre 5% y 50% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 40 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente, un aceite incoloro. La cristalización del aceite incoloro desde acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título (0,93 g, 2,07 mmol, 73%) como un sólido cristalino incoloro homogéneo, punto de fusión de 192°C-194°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 452 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 450 [M-H]<sup>-</sup>;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3281, 1592, 1470, 1421, 1319, 1136, 1022, 817, 681 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,18 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,05 (m, 1H), 6,36 - 6,56 (m, 2H), 6,98 - 7,14 (m, 3H), 7,22 (ancho t, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,81 (ancho d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), existe como una mezcla de rotámeros 1:1.

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 58,53; H, 4,47; N, 3,10. Hallado: C, 58,52; H, 4,45 N, 3,13.

Paso b)

**5-[(2,4-Dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-difluoro-6-metil-5,6-dihidrofena-tridina**



Una suspensión agitada de 2,4-dimetoxi-N-[1-(2',4,4'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]bencensulfonamida (0,86 g, 1,91 mmol) y carbonato de potasio (0,53 g, 3,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató durante doce horas a 100°C. La mezcla de la reacción se enfrió y se vertió en agua destilada. Después de agitar a temperatura ambiente, un precipitado se filtró y se secó bajo alto vacío. El compuesto del título (0,75 g, 1,74 mmol, 91%) se obtuvo como un polvo cristalino fino incoloro, punto de fusión 112°C-115°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 432  $[M+H]^+$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 1596, 1480, 1345, 1163, 1067, 965, 811, 699  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,19 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,35 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,20 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,47 (dd,  $J = 9,1, 2,3$  Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 9,3, 2,6$  Hz, 1H), 7,08 (td,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,16 (td,  $J = 8,6, 2,7$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 10,6, 2,6$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,5, 5,4$  Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J = 8,8, 6,2$  Hz, 1H);

Análisis calculado para  $C_{22}H_{19}F_2NO_4S$ : C, 61,24; H, 4,44; N, 3,25. Hallado: C, 61,20; H, 4,42; N, 3,24.

Paso c)

**4-([(6S)-3,8-Difluorofenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol**

Una suspensión agitada de 5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3,8-difluoro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,69 g, 1,60 mmol) y ciclohexeno (4,10 g, 50,0 mmol) se trató a temperatura ambiente

bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (15 ml, 15 mmol). Después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a -20° y se enfrió con metanol (5 ml). El solvente se evaporó en vacío a un aceite oscuro. El aceite oscuro se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage 40 Ml de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de entre 5% y 30% de éter metil terc-butílico en hexano a una velocidad de flujo de 50 ml/min para dar, después de la evaporación del solvente en vacío y de la trituración con hexano, 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,3-diol, como un sólido racémico incoloro (0,55 g, 1,42 mmol, 63%).

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,2-diol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H<sup>®</sup> (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol en una relación de 72/18/10% a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, pico uno con un tiempo de retención de 11,2 minutos y monitoreado mediante detección de radiación ultravioleta, después de la trituración con hexano, 4-[(6S)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]benceno-1,3-diol\* (0,07 g, 0,17 mmol, 10,8%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 163°C-165°C;

$T_R = 11,2$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = +197^\circ$  (c = 10,4 mg/mL in  $\text{CHCl}_3$ );

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404,07690  $[M+H]^+$ . Calculado para  $C_{20}H_{15}F_2NO_4S$ : 404,07627;

IR (Sólido),  $\nu_{max}$ : 3394, 1596, 1475, 1404, 1337, 1255, 1145, 1061, 957, 811, 715  $cm^{-1}$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,40 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,05 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,13 (dd,  $J = 8,8$ , 2,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,15 (m, 3H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,7$ , 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 8,5$ , 5,4 Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 8,8$ , 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H).

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

#### EJEMPLO 104

#### 4-([(6R)-3,8-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol\*

Los enantiómeros de 4-[(3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS-H $\odot$  (2 x 25 cm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol en una relación de 72/18/10% a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la evaporación del solvente en vacío, el pico dos con un tiempo de retención a 15,7 minutos y monitoreado mediante la detección por radiación ultravioleta dio, después de la trituración con éter dietílico-hexano, 4-([(6R)-3,8-difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol\* (0,07 g,

0,17 mmol, 10,8%) como un sólido amorfo incoloro homogéneo, punto de fusión 153°C-156°C;

$T_R = 15.7$  minutos;

$[\alpha]_D^{25} = -199^\circ$  ( $c = 10.1$  mg/mL in  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 402  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;

IR (Sólido),  $\nu_{\text{max}}$ : 3393, 1596, 1475, 1337, 1239, 1145, 1061, 957, 840  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,40 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 6,05 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,13 (dd,  $J = 8,8$ , 2,3 Hz, 1H), 6,05 - 7,15 (m, 3H), 7,28 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 10,7$ , 2,7 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 8,8$ , 5,4 Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 8,8$ , 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,20 (s, 1H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4\text{S}$ : C, 59,55; H, 3,75; N, 3,47. Hallado: C, 58,82; H, 3,54; N, 2,34.

\*La configuración estereoquímica no es absoluta y se asignó arbitrariamente.

#### EJEMPLO 105

Paso a)

##### 1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

Ácido 2,4-difluorofenilborónico (9,47 g, 60 mmol), bromuro tetrabutilamonio (16,1 g, 50 mmol) y carbonato de potasio (20,7 g, 150 mmol) se agregaron a un matraz seguido por agua (50 ml). Los contenidos se mezclaron hasta que la mayor parte de los líquidos disolubles estuvieron en solución. A la suspensión restante se agregó 2'-bromoacetofenona (9,95 g, 50 mmol) y

acetato de paladio (1,12 g, 5 mmol). Los contenidos agitados se calentaron a 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. El análisis de cromatografía de capa delgada indicó la formación de un solo producto. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (500 ml) y la fase orgánica se extrajo con agua (3 x 100 ml). La fase acuosa combinada se extrajo una vez con acetato de etilo adicional y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite crudo. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5% -20% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto del título (5,7 g, 59%) como un aceite amarillo;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 233 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,42 (s, 3H), 7,16 (m,  $J$  = 8,5, 8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,56 (td,  $J$  = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (m,  $J$  = 7,6, 0,7, 0,7, 0,4 Hz, 1H).

Paso b)

**1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

A una solución agitada de 1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (3,67 g, 15,8 mmol) en metanol anhidro (200 ml) se agregó acetato de amonio sólido (12,2 g, 158 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 60°C durante una hora, seguido por el agregado de una solución metanólica de cianoborohidruro de

sodio (5 ml, 1,99 g, 31,6 mmol). Después de 16 horas, el metanol se removió en vacío y se agregó hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml) hasta que la amina ya no estaba presente en la fase acuosa. La fase orgánica combinada se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron. Se determinó que el sólido que se formó durante el lavado con ácido era la amina dialquilada y se segregó desde la fase acuosa. Se agregó hidróxido de sodio acuoso a la fase acuosa ácida hasta que la solución se neutralizó a pH 8 a 9. La fase acuosa básica se extrajo con éter etílico hasta que la amina primaria ya no se detectó en la fase acuosa. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite transparente que se utilizó sin nueva purificación.

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 217  $[M+H-17]^+$ , catión bencílico como resultado de la pérdida de  $NH_3$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (d,  $J = 25,6$  Hz, 3H) 3,80 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (td,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 7,34 (td,  $J = 9,7, 2,6$  Hz, 2H), 7,43 (td,  $J = 7,6, 1,0$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 6,1, 2,7$  Hz, 1H).

Paso c)

**N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

Cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (341 mg, 1,7 mmol) se agregó a una solución de 1-(2',4'-difluoro-bifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418  $\mu$ L, 3 mmol) en acetonitrilo.

El avance de la reacción se monitoreó mediante LCMS y después de 2 horas la reacción pareció terminar. Se agregó agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el compuesto del título (473 mg, 78%) como un sólido blanco, punto de fusión 154°C-155°C;

MS [(EI),  $m/z$ ]: 403.11 ( $M^+$ );

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404 [ $M+H$ ] $^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 402 [ $M-H$ ] $^-$ ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,12 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 6,91 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,8$  Hz, 3H), 8,06 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1H);

Análisis calculado para  $C_{21}H_{19}F_2NO_3S$ : C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,37; H, 4,80; N, 3,25.

Paso d)

**3-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (347 mg, 0,86 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (238 mg, 1,72 mmol) se agregó como un sólido en una porción. La mezcla se calentó a 100°C con agitación hasta que se había formado un solo producto que se midió mediante LCMS (5-6 horas). Se agregó

agua (10 ml) y un sólido blanco precipitó desde la solución turbia. La mezcla se dejó en reposo hasta que la solución fue transparente, y el sólido que precipitó se filtró y se lavó con agua para dar el compuesto deseado (324 mg, 98%) como un sólido blanco, punto de fusión 137,5°C-139°C;

MS [(EI),  $m/z$ ]: 383.1 (M+.);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 1,16 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,64 (s, 3H), 5,44 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,58 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,16 (m,  $J$  = 19,6, 7,3, 7,3, 1,4 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,42 (dd,  $J$  = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J$  = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>S: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65.

Hallado: C, 65,67; H, 4,68; N, 3,52.

Paso e)

**4-[(3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

A una suspensión agitada de 3-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (262 mg, 0,68 mmol) en ciclohexeno (1,38 ml, 14 mmol) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno se agregó una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (4,1 ml). El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada y después de 2,5 horas la reacción se consideró terminada. Los contenidos de la reacción se enfriaron a 0°C y se agregó metanol lentamente. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente



envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto del título (77 mg, 30%) como un sólido, punto de fusión 162°C-165°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 370 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,15 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,38 (ddd,  $J$  = 9,4, 2,9, 2,5 Hz, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,17 (ddd,  $J$  = 8,6, 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,41 (dd,  $J$  = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J$  = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H), pequeñas impurezas.

#### EJEMPLO 106

Paso a)

**N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (341 mg, 1,7 mmol), 1-(2',4'-difluorobifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418 µL, 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El sólido se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) y el producto (473 mg, 78%) se aisló como un sólido blanco, punto de fusión 127,5°C-129°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 402 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,15 (br d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,71 (m,  $J$  = 13,5 Hz, 3H), 4,05 (m, 1 H), 7,0 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,15 (br m, 1H), 7,23 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H) 7,31 (br m, 3H), 7,47 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (br d,  $J$  = 6,7 Hz, 1H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,34; H, 4,75; N, 3,23.

Paso b)

**3-Fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (454 mg, 1,12 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (311 mg, 2,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d y el producto (426 mg, 99%) se aisló como un sólido blanco, punto de fusión 115°C-117°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,17 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,51 (s, 3H), 5,49 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 6,59 (dd,  $J$  = 2,6, 1,8 Hz, 1H), 6,67 (ddd,  $J$  = 7,7, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (ddd,  $J$  = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,27 (dt,  $J$  = 5,8, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (ddd,  $J$  = 7,2, 5,0, 2,2 Hz, 2H), 7,88 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H);

Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>S: C, 65,78; H, 4,73; N, 3,65. Hallado: C, 65,54; H, 4,83; N, 3,52.

Paso c)

**3-[(3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-dihidrofenantridina (350 mg, 0,91 mmol), ciclohexeno (1,85 ml, 18 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (5,5 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (77 mg, 30%) como un sólido, punto de fusión 164°C-167°C;

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>S: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79.

Hallado: C, 64,85; H, 4,35; N, 3,51.

**EJEMPLO 107**

**3-([(6R)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol**

Los enantiómeros de 3-[(3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (200 mg, 0,54 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de hexano-2-propanol-etanol (85:10:5) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío y un pico (99,8%) con un tiempo de retención de 9,18 minutos se aisló como un sólido blanco (55 mg, 55% basado en un relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 100 mg);

$[\alpha]_D^{25} = -233^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI) m/z]: 370 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,27 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,73 (s, 1 H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79.

Hallado: C, 65,35; H, 4,77; N, 3,47.

#### EJEMPLO 108

##### 3-{[(6S)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol

Los enantiómeros de 3-[(3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (200 mg, 0,54 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con

una mezcla de hexano-2-propanol-etanol (85:15:10) a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío, y un pico (99,9%) con un tiempo de retención de 11,54 minutos se aisló como un sólido blanco (60 mg, 60% basado en una relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 100 mg);

$[\alpha]_D^{25} = +218^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 7,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,27 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{25} = +249^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 370 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,43 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 7,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,27 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

#### EJEMPLO 109

Paso a)

**N-[1-(2',4'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-**

**dimetoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (473 mg, 2,0 mmol), 1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (466 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (334  $\mu$ L, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (600 mg, 69%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 434 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 432 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 6,96 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20 (t,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,60 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H);

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 60,96; H, 4,88; N, 3,23. Hallado: C, 60,74; H, 4,82; N, 3,05.

Paso b)

**3-Fluoro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida (550 mg, 1,27 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL), y carbonato de potasio (351 mg, 2,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d, y el producto (525 mg, 99%) se aisló como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 414 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 412 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,19 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,32 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,18 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 6,46 (dd,  $J$  = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,26 (td,  $J$  = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J$  = 10,7, 2,6 Hz, 1H), 7,59 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H).

Paso c)

**4-[3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-fluoro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (490 mg, 1,2 mmol), ciclohexeno (1,08 mL, 10,7 mmol), y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (8,3 mL) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de éter metil tern-butílico en hexano, para dar el producto (252 mg, 55%) como un sólido;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 386 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 384 [M-H]<sup>-</sup>.

**EJEMPLO 110**

**4-[[ (6R)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol**

Los enantiómeros de 4-[3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol (252 mg, 0,65 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con 30% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío, y un pico (99,8%) con un tiempo de retención de 6,00 minutos con una rotación óptica se aisló como un sólido blanco (78 mg, 61% basado en la relación de enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 126 mg), punto de fusión 150°C-152°C;

$[\alpha]_D^{25} = -221^\circ$  (c = 10,7 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS [(+ESI\_FT), m/z]: 386,08530 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S: 386,08569;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,36 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

#### EJEMPLO 111

#### 4-([(6S)-3-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol

Los enantiómeros de 4-[3-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]benceno-1,3-diol (252 mg, 0,65 mmol) se prepararon



mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con 30% de etanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se evaporaron en vacío, y un pico (99,5%) con un tiempo de retención de 6,80 minutos con una rotación óptica positiva se aisló como un sólido blanco (76 mg, 60% basado en una relación de 1:1 de enantiómeros con una cantidad máxima teórica de 126 mg), punto de fusión 151°C-153°C;

$[\alpha]_D^{25} = +247^\circ$  (c = 11,1 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 386 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 384 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS [(+ESI-FT), m/z]: 386,08511 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S: 386,08569;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,36 (m, 1H), 6,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,23 (s, 1H).

#### EJEMPLO 112

Paso a)

##### 1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,5-difluorofenilborónico (1,74 g, 11 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,22 g, 10 mmol), carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmol), 2'-bromoacetofenona (1,99 g, 10 mmol) y acetato de

paladio (224 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 99, paso a. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 10% - 30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (2,31 g, 99%) como un aceite amarillo;

MS [(EI),  $m/z$ ]: 232.07 ( $M^+$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,46 (s, 3H), 7,25 (m, 3H), 7,41 (dd,  $J = 7,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,58 (td,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H), 7,65 (td,  $J = 7,5, 1,4$  Hz, 1H), 7,89 (dt,  $J = 7,7, 0,8$  Hz, 1H).

Paso b)

**1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (2,0 g, 8,6 mmol), metanol anhidro (100 ml), acetato de amonio (13,3 g, 172 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,08 g, 17,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso b;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 234 [ $M+H$ ] $^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (d,  $J = 19,1$  Hz, 3H), 1,81 (s, 2H), 3,83 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 7,13 (dd,  $J = 7,5, 1,3$  Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,44 (td,  $J = 7,6, 1,3$  Hz, 1H), 7,71 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H).

Paso c)

**N-[1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-  
metoxibencensulfonamida**

Cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (326 mg, 1,6 mmol) se agregó a una solución de 1-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418 uL, 3 mmol) en acetonitrilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual se agregó diclorometano y la reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terci-butílico en hexano (35 min), para dar el producto (540 mg, 89%) como un sólido blanco, punto de fusión 143-144°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 402 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,12 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 6,88 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d,  $J$  = 7,50 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), existe como una mezcla de rotómeros; Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 62,52; H, 4,75; N, 3,47. Hallado: C, 62,44; H, 4,61; N, 3,45.

Paso d)

**2-Fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-  
dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-2,5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (450

mg, 1,1 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (304 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d. El producto se purificó mediante cromatografía de columna preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el compuesto deseado (280 mg, 65%) como un sólido blanco, punto de fusión 167°C-168°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,60 (s, 3H), 5,39 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,09 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H).

Pso e)

**4-[(2-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (220 mg, 0,57 mmol), ciclohexeno (1,2 ml, 11,5 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (3,4 ml) de acuerdo el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el

producto (164 mg, 77%) como un sólido, punto de fusión 216°C-218°C;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,11 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,38 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 6,31 (m, 2H), 6,81 (ddd,  $J = 9,4, 2,9, 2,5$  Hz, 2H), 7,11 (td,  $J = 7,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,46 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 8,0, 4,7$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 9,3, 2,1$  Hz, 1H), 10,15 (s, 1H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_3\text{S}$ : C, 65,03; H, 4,37; N, 3,79. Hallado: C, 65,01; H, 4,19; N, 3,53.

### EJEMPLO 113

Paso a)

**N-[1-(2',5'-Difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-**

**metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (326 mg, 1,6 mmol), 1-(-2',5'-difluorobifenil-2-il)etilamina (350 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (418  $\mu\text{L}$ , 3 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 112, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (570 mg, 94%) como un vidrio transparente;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 402  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (br d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 3,67 (br s, 3H), 4,04 (m,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,95 (d,  $J$

= 1,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 7,21 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,46 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,25 (s, 1H).

Paso b)

**2-Fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',5'-difluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (440 mg, 1,1 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (301 mg, 2,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (100 mg, 24%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 384  $[M+H]^+$ ;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 382  $[M-H]^-$ .

Paso c)

**3-[(2-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (100 mg, 0,26 mmol), ciclohexeno (528  $\mu$ L, 5,2 mmol) y una solución de tribromuro de boro 1,0 M en diclorometano (1,6 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en

vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 5%-30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (86 mg, 89%) como un sólido, punto de fusión 195°C-198°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 370 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 368 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,12 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 5,37 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,59 (ddd,  $J$  = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,82 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd,  $J$  = 7,8, 6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (ddd,  $J$  = 14,4, 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,25 (td,  $J$  = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J$  = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 9,66 (s, 1H).

#### EJEMPLO 114

Paso a)

##### 1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,4-difluorofenilborónico (2,0 g, 12,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,71 g, 11,5 mmol), carbonato de potasio (4,78 g, 34,6 mmol), 2'-bromo-4'-fluoroacetofenona (2,5 g, 11,5 mmol) y acetato de paladio (259 mg, 1,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso a. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando

con un gradiente de 10%-30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (850 mg, 30%) como un aceite amarillo claro;

MS [(EI),  $m/z$ ]: 250,1 ( $M^+$ );

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,42 (s, 3H), 7,17 (m,  $J = 8,5$ , 8,5, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,97 (dd,  $J = 8,7$ , 5,8 Hz, 1H).

Paso b)

**1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (720 mg, 2,9 mmol), metanol anhidro (10 ml), acetato de amonio (4,44 g, 58 mmol) y cianoborohidruro de sodio (362 g, 5,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso b. La amina cruda se usó inmediatamente sin nueva purificación en el Ejemplo 114, paso c;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 252 [ $M+H$ ] $^+$ , 235 [ $M+H-17$ ] $^+$ , catión bencílico como resultado de la pérdida de  $\text{NH}_3$ .

Paso c)

**N-[1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (146 mg, 0,7 mmol), 1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (169 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (187  $\mu\text{L}$ , 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento



y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (197 mg, 70%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 422 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 420 [M-H]<sup>-</sup>.

Paso d)

**2,9-Difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (161 mg, 0,38 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (106 mg, 0,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 143 mg (93%) de un sólido blanco. Este material se usó sin nueva purificación en el Ejemplo 114, paso e;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,14 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,48 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 6,63 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (dd,  $J$  = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H).

Paso e)

**4-[(3,9-Difluoro-6-metilfenantridin-6(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3,9-difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (130 mg, 0,32 mmol), ciclohexeno (656  $\mu$ L, 6,5 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (1,94 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto (98 mg, 78%) como un sólido, punto de fusión 178,5°C-186°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,14 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H), 5,46 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,93 (m, 2H), 7,03 (td,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,36 (dd,  $J$  = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J$  = 10,1, 2,9 Hz, 1H), 7,91 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H).

#### EJEMPLO 115

Paso a)

**N-[1-(2',4',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (146 mg, 0,7 mmol), 1-(-2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (169 mg, 0,67 mmol) y trietilamina (187  $\mu$ L, 1,3 mmol) de acuerdo con el procedimiento

y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado para dar el compuesto deseado (235 mg, 83%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 422 [M+H]<sup>+</sup>;

MS (-ESI),  $m/z$ : 420 [M-H]<sup>-</sup>.

Paso b)

**3,9-Difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (234 mg, 0,55 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (154 mg, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 211 mg (95%) de un sólido blanco. Este material se utilizó sin nueva purificación en el Ejemplo 115, paso c;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H) 3,55 (s, 3H), 5,53 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J$  = 2,3, 1,8 Hz, 1H), 6,66 (ddd,  $J$  = 7,7, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 6,91 (ddd,  $J$  = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,46 (dd,  $J$  = 10,0, 2,7 Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H).

Paso c)

**3-[(3,9-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3,9-difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (150 mg, 0,37 mmol), ciclohexeno (757  $\mu$ L, 7,5 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,24 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío, y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage 40 Mi de gel de sílice previamente envasada (90 g) levigando con un gradiente de 5% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto (98 mg, 78%) como un sólido, punto de fusión 167,2°C-173°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,15 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 5,46 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,57 (ddd,  $J$  = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,70 (ddd,  $J$  = 8,2, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (td,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (dd,  $J$  = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J$  = 10,1, 2,6 Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J$  = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H).

#### EJEMPLO 116

Paso a)

##### 1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,5-difluorofenilborónico (2,0 g, 12,7 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (3,71 g, 11,5 mmol), carbonato de potasio

(4,78 g, 34,6 mmol), 2'-bromo-4'-fluoroacetofenona (2,5 g, 11,5 mmol) y acetato de paladio (259 mg, 1,15 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso a. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi (90 g), levigando con un gradiente de 10% - 30% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (784 mg, 27%) como un aceite amarillo transparente.

Paso b)

**1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2',5',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (650 mg, 2,6 mmol), metanol anhidro (10 ml), acetato de amonio (4,0 g, 52 mmol) y cianoborohidruro de sodio (326 g, 5,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso b. La amina cruda se utilizó inmediatamente sin nueva purificación en el Ejemplo 1116, paso c;

MS [(+ESI), m/z]: 252 [M+H]<sup>+</sup>, 235 [M+H-17]<sup>+</sup>, catión bencílico como resultado de la pérdida de NH<sub>3</sub>.

Paso c)

**N-[1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (153 mg, 0,74 mmol), 1-(2',5',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (177 mg, 0,70 mmol) y

triethylamina (147  $\mu$ L, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el compuesto deseado (259 mg, 91%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 422 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 420 [M-H]<sup>-</sup>.

Paso d)

**2,9-Difluoro-6c5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (210 mg, 0,50 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que derivó en el aislamiento de 200 mg (99%) de un sólido blanco. Este material se utilizó sin nueva purificación en el Ejemplo 116, paso e;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,13 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,46 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,06 (td,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,65 (dd,  $J$  = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,72 (dd,  $J$  = 10,0, 3,0 Hz, 1H).

Paso e)

**4-[(2,9-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 2,9-difluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (150 mg, 0,37 mmol), ciclohexeno (757  $\mu$ L, 7,5 mmol), y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,24 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (117 mg, 81%) como un sólido blanco, punto de fusión 194°C-196°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,13 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 5,45 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,85 (ddd,  $J$  = 9,4, 2,9, 2,5 Hz, 2H), 7,06 (td,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,31 (qd,  $J$  = 5,7, 2,9 Hz, 2H), 7,40 (dd,  $J$  = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,74 (dd,  $J$  = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 10,27 (s, 1H).

**EJEMPLO 117**

Paso a)

**N-[1-(2',5',5'-Trifluoro-1,1''-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (153 mg, 0,74 mmol), 1-(-2',5',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (177 mg, 0,70 mmol) y trietilamina (147  $\mu$ L, 1,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c.

El producto se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min), para dar el compuesto deseado (295 mg, 100%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 422 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 420 [M-H]<sup>-</sup>.

Paso b)

**2,9-Difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(2',4',5'-trifluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (221 mg, 0,52 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (1 ml) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso de que derivó en el aislamiento de 208 mg (99%) de un sólido blanco. Este material se utilizó sin nueva purificación en el Ejemplo 117, paso c;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,15 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 3,55 (s, 3H), 5,52 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,57 (ddd,  $J$  = 7,6, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 6,89 (ddd,  $J$  = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,67 (dd,  $J$  = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J$  = 9,8, 2,9 Hz, 1H).

Paso c)

**3-[(2,9-Difluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**



El compuesto del título se preparó a partir de 2,9-difluoro-5-[(3-metoxifenil)sulfonyl]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (156 mg, 0,39 mmol), ciclohexeno (760  $\mu$ L, 7,7 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,33 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa en una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5% - 50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (139 mg, 92%) como un sólido blanco, punto de fusión 165,5°C-171°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 388 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 386 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,14 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H), 5,44 (q,  $J$  = 6,9 Hz, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,49 (ddd,  $J$  = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,68 (ddd,  $J$  = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 6,90 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (td,  $J$  = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J$  = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J$  = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 9,65 (br s, 1H).

#### EJEMPLO 118

##### MÉTODO A

Paso a)

##### 4-Cloro-1,1'-bifenil-2-ilamina

Una solución agitada de 2-bromo-5-cloronitrobenceno (5,00 g, 21,2 mmol) y ácido fenilborónico (2,58 g, 21,2 mmol) en

tetrahidrofurano (85 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (0,52 g, 0,63 mmol, 3% en moles) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (8,5 ml, 42,5 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante doce horas, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se removió en vacío. El residuo se trató con acetato de etilo (200 ml) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se concentró en vacío. El aceite marrón resultante se filtró a través de un tapón de gel de sílice (20:80 acetato de etilo:hexano). Después de la concentración del solvente en vacío, el 4-cloro-2-nitro-bifenilo puro (4,66 g, 19,0 mmol, 94%) se disolvió en ácido acético (13,2 ml) y etanol (13,2 ml). Se agregaron gránulos de hierro (15,6 g, 278 mmol) y la mezcla se agitó con una barra de agitación mecánica durante 12 horas. La mezcla se diluyó con etanol y luego se filtró a través de un auxiliar de filtro Celite®. La solución resultante se concentró en vacío, se diluyó con tolueno y se concentró en vacío (x3) para dar un aceite viscoso. El aceite viscoso se purificó mediante cromatografía de columna rápida, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4) para dar el compuesto del título como un aceite homogéneo (3,46 g, 85%);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,45 - 7,30 (m, 5H), 6,94 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 6,61 (dd,  $J$  = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H).

Paso b)

**N-(4-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida**

Una solución agitada de 4-cloro-1,1'-bifenil-2-ilamina (3,46 g, 17,0 mmol) en diclorometano (8,5 ml) se trató con piridina (3,2 ml, 39 mmol), anhídrido acético (1,77 ml, 18,7 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,62 g, 0,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N (2 x 50 ml) y una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó en vacío para dar un aceite marrón. Se agregó tolueno y se removió en vacío (x3) para dar un sólido marrón que, al triturrarse con acetato de etilo/hexano, dio el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro homogéneo (2,28 g, 93%), punto de fusión 125°C-127°C;

MS [(-ESI), m/z]: 244 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,27 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 7H), 1,86 (s, 3H);

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClNO: C, 68,44; H, 4,92; N, 5,70.

Hallado: C, 68,25; H, 4,73; N, 5,37.

Paso c)

**3-Cloro-6-metilfenantridina**

N-(4-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)acetamida (2,65 g, 10,8 mmol) se mezcló con ácido polifosfórico (50 g) y se calentó a 120°C agitando vigorosamente durante 12 horas. La mezcla de la reacción caliente se vertió en un vaso de precipitado que contenía hielo y se agitó vigorosamente hasta que fue homogénea. La solución se neutralizó a pH >8 con amoníaco acuoso concentrado. Se formó un precipitado blanco y se filtró. El sólido blanco se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se refiltró. El filtrado se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se concentró en vacío hacia un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante trituración con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título como cristales blancos (2,28 g, 93%), punto de fusión 129°C-131°C;

MS [(+ESI), m/z]: 228 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H);

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN: C, 73,85; H, 4,43; N, 6,15.

Hallado: C, 73,53; H, 4,10; N, 5,83.

Paso d)

**3-Cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 3-cloro-6-metilfenantridina (0,40 g, 17,6 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se trató con borohidruro de sodio recién comprimido (0,33 g, 8,8 mmol). Se agregó ácido

trifluoroacético (0,4 ml, 7,0 mmol) gota a gota a una velocidad para mantener la reacción exotérmica y la evolución de gas bajo control. Después que se terminó el agregado, la mezcla de la reacción heterogénea se agitó hasta que la temperatura volvió a 23°C. La mezcla luego se calentó a reflujo durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de lana de vidrio en un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia una pasta marrón claro. La 3-cloro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina cruda se disolvió en piridina (12 ml), se trató con cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (0,55 g, 2,64 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,01 g, 0,08 mmol) y se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,1 N (100 ml, 10 mmol) y se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante cromatografía de columna rápida levigando con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:4) seguido por mediante cristalización desde acetato de etilo-hexano, para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,38 g, 54%), punto de fusión 117°C-118°C; MS [(-ESI), m/z]: 398 [M-H]<sup>-</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,85 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (dd,  $J = 7,5$ , 1,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (td,  $J = 7,6$ , 1,4 Hz, 1H), 6,99 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,49 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S} \cdot 0,20 \text{ H}_2\text{O}$ : C, 62,51; H, 4,60; N, 3,47. Hallado: C, 62,19; H, 4,46; N, 3,28.

Paso e)

**3-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

Una suspensión agitada de 3-cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (0,38 g, 0,95 mmol) y ciclohexeno (1,73 ml, 17,1 mmol) se trató gota a gota a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución 1,0 M de tribromuro de boro (5,7 ml, 5,7 mmol) en diclorometano. Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un residuo crudo. El residuo crudo se trituroó con hexano y se purificó mediante cromatografía de columna rápida, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (30:70), para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,17 g, 73%), punto de fusión 215°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 384 [M-H] $^-$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,73 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,46

(dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,87 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,64 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,50 (t,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 5,41 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,16 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H);

Análisis calculado para  $C_{20}H_{16}ClNO_3S$ : C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 61,88; H, 4,31; N, 3,49.

#### MÉTODO B

Paso a)

##### 1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona

Ácido 2-acetilfenilborónico (5 g, 30,5 mmol) y 4-cloro-2-fluoroyodobenceno (8,6 g, 33,5 mmol) se disolvió en una mezcla de tolueno/etanol (6:1, 175 ml). Una solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 60 ml) y tetrakis(trifenilfosfino) paladio (0) (1,06 g, 0,91 mmol) se agregaron a la solución y la mezcla completa se desgasificó usando vacío y agitando con una purga de nitrógeno intermitente. La mezcla se calentó a 85°C agitando durante 14 horas. La mezcla se dejó enfriar y luego se agregó agua. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hacia un aceite crudo. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-20% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el producto deseado (4,07 g, 54%) como un aceite amarillo;

MS [(EI),  $m/z$ ]: 248,0/250,0 [ $M^+$ ], contiene patrón de un átomo de cloro;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.45 (s, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.57 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.65 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.90 (ddd,  $J = 7.6, 1.4, 0.5$  Hz, 1H).

Paso b)

**1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina**

A una solución de 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etanona (3,2 g, 12,9 mmol) en metanol anhidro (200 ml) se agregó acetato de amonio sólido (19,8 g, 257 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 60°C durante una hora, luego se agregó una solución metanólica de cianoborohidruro de sodio (1,62 g, 25,8 mmol). Después de 16 horas, el metanol se removió en vacío y se agregó hidróxido de amonio acuoso. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 200 ml) hasta que la amina ya no estaba presente en la fase acuosa. La fase orgánica luego se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (3 x 100 ml) y las fases acuosas se combinaron. Se determinó que el sólido que se formó durante el lavado con ácido era la amina dialquilada y se segregó desde la fase acuosa. Se agregó hidróxido de sodio acuoso a las fases acuosas ácidas hasta que la solución se neutralizó a pH 8 a 9. La fase acuosa básica se extrajo con éter dietílico hasta que la amina primaria ya no se detectó en la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite transparente que se utilizó sin nueva purificación;



MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 233  $[M+H-17]^+$ , catión bencílico como resultado de la pérdida de  $NH_3$ ;

Paso c)

**N-[1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida**

Cloruro de 3-metoxibencensulfonilo (331 mg, 1,6 mmol) se agregó a una solución de 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (246  $\mu$ L, 1,7 mmol) en acetonitrilo. La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual el acetonitrilo se removió en vacío. El sólido restante se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 5%-50% de éter metil terc-butílico en hexano (35 min) para dar el producto deseado (694 mg, 99%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 420/422  $[M+H]^+$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 418/420  $[M-H]^-$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,72 (m,  $J = 13,5$  Hz, 3H), 4,03 (m, 1H), 6,97 (dd,  $J = 2,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 8,25 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H).

Paso d)

**3-Cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-3-metoxibencensulfonamida (686 mg, 1,6 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (442 mg, 3,2 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que derivó en el aislamiento de 547 mg (84%) de un sólido blanco que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI), m/z]: 400/402 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 398/400 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso e)

**3-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-[(3-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 118, Método A, paso e. El producto racémico resultante se resolvió ópticamente en los Ejemplos 119 y 120.

**EJEMPLO 119**

**3-[(6R)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)il)sulfonil]fenol**

Los enantiómeros de 3-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (280 mg, 0,73 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal, preparativa, automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,8%) con un tiempo de retención de 6,94 minutos se aisló como un sólido blanco (122 mg, 44% basado en una relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 140 mg), punto de fusión 220,9°C-223°C;

$[\alpha]_D^{25} = -100,6^\circ$  ( $c = 10,0$  mg/mL,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 386/388  $[M+H]^+$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 384/386  $[M-H]^-$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,42 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,65 (ddd,  $J = 8,2, 2,4, 1,0$  Hz, 1H), 6,89 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,47 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 7,6, 0,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 9,74 (s, 1H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$ : C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 61,86; H, 4,28; N, 3,44.

#### EJEMPLO 120

**3-[(6S)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol**

Los enantiómeros de 3-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (280 mg, 0,73 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal, preparativa, automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) levigando con 20% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,9%) con un tiempo de retención de 9,38 minutos se aisló como un sólido blanco (120 mg, 43% basado en una relación de los enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 140 mg), punto de fusión 219°C-223°C;

$[\alpha]_D^{25} = +91,6^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,42 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,57 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 6,65 (ddd, J = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>S: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 62,14; H, 4,45; N, 3,54.

## EJEMPLO 121

### MÉTODO A

#### 4-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol

Una solución agitada de 3-cloro-6-metilfenantridina (0,40 g, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) se trató con borohidruro de sodio recién comprimido (0,33 g, 8,8 mmol). Se agregó ácido trifluoroacético (0,54 ml, 7,0 mmol) gota a gota a una velocidad para mantener la reacción exotérmica y la evolución de gas bajo control. Después de que se terminó de agregar, la mezcla de la reacción heterogénea se agitó hasta que la temperatura volvió a 23°C. La mezcla luego se calentó a reflujo durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de lana de vidrio en un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (4 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia una pasta marrón claro. La 3-cloro-6-metil-5,6-dihidrofenantridina se disolvió en piridina (12 ml), se trató con éster etílico de éster de 4-cloro sulfonil-fenilo de ácido carbónico (0,599 g, 2,64 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,01 g, 0,08 mmol) y se agitó a 80°C durante 14 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con una solución de hidróxido de sodio acuoso 0,1 N (100 ml, 10 mmol) y se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una solución de ácido clorhídrico 2 N (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón viscoso. El aceite viscoso se purificó mediante filtración a través de un tapón de gel de sílice, levigando con una mezcla de acetato de etilo-hexano (1:4). La concentración del filtrado en vacío, seguida por la

filtración con acetato de etilo-hexano dio el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,25 g, 37%), punto de fusión 204°C;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 384 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10,25 (br s, 1H), 7,83 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J$  = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 6,91 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 6,37 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 5,41 (q,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 1,14 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>S: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Hallado: C, 62,03; H, 4,06; N, 3,42.

## MÉTODO B

### Paso A

#### **N-[1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-metoxibencensulfonilo (331 mg, 1,6 mmol), 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (246 µL, 1,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c que derivó en el aislamiento de 644 mg (96%) de un sólido blanco;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 420/422 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 418/420 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,14 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 6,91 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 8,06 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H).

Paso b)

**3-Cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-4-metoxibencensulfonamida (617 mg, 1,5 mmol), N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml) y carbonato de potasio (414 mg, 3,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que deriva en el aislamiento de 607 mg (93%) de un sólido blanco que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 400/402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 398/400  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso c)

**4-[(3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se

describió en el Ejemplo 118, Método A, paso e. El producto racémico resultante se resolvió ópticamente en los Ejemplos 122 y 123.

#### EJEMPLO 122

##### 4-([(6R)-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol

Los enantiómeros de 4-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol (400 mg, 1,0 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mm) levigando con 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,9%) con un tiempo de retención de 10,25 minutos se aisló como un sólido blanco (151 mg, 43% basado en una relación de enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 200 mg), punto de fusión 217°C-221°C;

$[\alpha]_D^{25} = -103,6^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,42 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 14,1, 6,6, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 12,7, 7,3, 1,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,23 (s, 1H).



**EJEMPLO 123****4-[[ (6S)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]fenol**

Los enantiómeros de 4-[(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol (400 mg, 1,0 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak® AS (20 mm x 250 mmol) levigando con 15% de 2-propanol en hexano a una velocidad de flujo de 20 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (98,9%) con un tiempo de retención de 13,90 minutos se aisló como un sólido blanco (151 mg, 43% basado en una relación de enantiómeros de 1:1 con una cantidad máxima teórica de 200 mg), punto de fusión 213,5°C-220°C;

$[\alpha]_D^{25} = +96,4^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 386/388 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 384/386 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,42 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 6,38 (ddd, J = 9,4, 2,9, 2,5 Hz, 2H), 6,92 (m, 2H), 7,17 (ddd, J = 14,1, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 12,7, 7,3, 1,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H).

**EJEMPLO 124**

Paso a)

**N-[1-(4'-Cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo (379 mg, 1,6 mmol), 1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etilamina (400 mg, 1,6 mmol) y trietilamina (246  $\mu$ L, 1,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso c que derivó en el aislamiento de 480 mg (67%) como un sólido blanco;

MS [(+ESI), m/z]: 450/452 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 448/450 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,75 (br s, 3H), 3,79 (br s, 3H), 4,02 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H).

Paso b)

**3-Cloro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina**

El compuesto del título se preparó a partir de N-[1-(4'-cloro-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)etil]-2,4-dimetoxibencensulfonamida (470 mg, 1,04 mmol), N,N-dimetilformamida (2 ml) y carbonato de potasio (287 mg, 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso d que

deriva en el aislamiento de 447 mg (100%) de un sólido blanco que se utilizó sin nueva purificación;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 430/432 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso c)

**4-{-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il}sulfonil)benceno-1,3-diol**

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-dihidrofenantridina (429 mg, 1,0 mmol), ciclohexeno (3,0 ml, 30 mmol) y una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (6,0 ml) de acuerdo con el procedimiento y en la misma forma que se describió en el Ejemplo 105, paso e. Los componentes volátiles se removieron en vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto deseado (400 mg, 99%) como un sólido;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 400/402 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro.

Paso d)

**4-[(6R)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il}sulfonil)benceno-1,3-diol**

Los enantiómeros de 4-[[3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il}sulfonil)benceno-1,3-diol (340 mg, 0,85 mmol) se separaron

mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa automatizada sobre una columna Chiralpak AS (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de etanol y hexano (1:1) a una velocidad de flujo de 14 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,9%) con una línea de retención de 4,36 minutos se aisló como un sólido blanco (103 mg, 30% basado en una relación de enantiómeros 1:1 con una cantidad máxima teórica de 170 mg), punto de fusión 178,2°C-182°C;

$[\alpha]_D^{25} = -72,01^\circ$  ( $c = 10,0$  mg/mL,  $\text{CHCl}_3$ );

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 402/404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 400/402  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , contiene patrón de un átomo de cloro;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,13 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,07 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,15 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (td,  $J = 5,7, 3,1$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 7,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,24 (s, 1H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$ : C, 59,78; H, 4,01; N, 3,49. Hallado: C, 59,99; H, 3,86; N, 3,24.

#### EJEMPLO 125

#### 4-([(6S)-3-Cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol

Los enantiómeros de 4-([(3-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)benceno-1,3-diol (340 mg, 0,85 mmol) se separaron mediante cromatografía quiral de fase normal preparativa

automatizada sobre una columna Chiralpak® (20 mm x 250 mm) levigando con una mezcla de etanol y hexano (1:1) a una velocidad de flujo de 14 ml/min. Después de la combinación de las fracciones y de la evaporación del solvente en vacío, un pico (99,7%) con un tiempo de retención de 5,42 minutos se aisló como un sólido blanco (100 mg, 29% basado en una relación de los enantiómeros 1:1 con una cantidad máxima teórica de 170 mg), punto de fusión 180,2°C-183,1°C;

$[\alpha]_D^{25} = +66,7^\circ$  (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 402/404 [M+H]<sup>+</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

MS [(-ESI), m/z]: 400/402 [M-H]<sup>-</sup>, contiene patrón de un átomo de cloro;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 5,32 (m, 1H), 6,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,15 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 13,4, 7,2, 1,4 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,32 (td, J = 5,6, 2,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

#### EJEMPLO 126

##### **Sulfamato de 4-([(6S)-8-Fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenilo**

A una solución agitada de 4-([(6S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil)fenol (1,11 g, 3,0 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) que se enfrió a 0°C, se agregó cloruro de sulfamoilo (1,39 g, 12,0 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 horas. Se agregó

agua (100 ml) y un precipitado blanco se depositó sobre el interior del recipiente de la reacción. El agua se removi6 y el matraz se lav6 con agua adicional. El sólido blanco se disolvi6 en diclorometano y se purific6 mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage® 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g) levigando con un gradiente de 30%-50% de éter metil terc-butílico en hexano, para dar el compuesto del título (1,16 g, 87%) como un sólido blanco, punto de fusión 166,5°C-167°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 449 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 447 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 5,49 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,14 (ddd,  $J = 9,2, 2,9, 2,5$  Hz, 2H), 7,20 (dd,  $J = 9,2, 2,7$  Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,63 (dd,  $J = 7,8, 1,3$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 7,6, 1,7$  Hz, 1H), 8,13 (s, 2H);

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 53,47; H, 3,82; N, 6,10.

Punto de fusion 165,5°C - 167,3°C;

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +211° (c = 10,0 g/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 449 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI),  $m/z$ ]: 447 [M-H]<sup>-</sup>;

HRMS [(+ESI),  $m/z$ ]: 449,06289 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 449,06357;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: CONSISTENTE;

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 52,70; H, 3,55; N, 6,14.

Punto de fusion 148°C-150°C;

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +188° (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: CONSISTENTE;

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 53,27; H, 3,58; N, 6,15.

punto de fusión 148°C-150°C;

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +154° (c = 10,0 mg/mL, CHCl<sub>3</sub>);

MS [(+ESI), m/z]: 449 [M+H]<sup>+</sup>;

MS [(-ESI), m/z]: 447 [M-H]<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: CONSISTENTE;

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 53,56; H, 3,82; N, 6,25. Hallado: C, 53,42; H, 3,58; N, 6,23.

punto de fusión 151°C;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: CONSISTENTE, vestigios de impurezas incluyen acetato de etilo, pero bien por debajo del mínimo cuantificable de 0,1 equivalente en moles.

#### EJEMPLO 127

Paso a)

##### **6-Etil-8-fluoro-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-piridin-3-il-5,6-dihidrofenantridina**

Una solución agitada de 2-bromo-6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]5,6-dihidrofenantridina (0,35 g, 0,73 mmol) y ácido 3-piridinoborónico (0,09 g, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se trató bajo nitrógeno con un complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (18,0 mg, 0,02 mmol) y una solución de hidróxido de sodio 5 N (0,29 ml, 1,46 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante doce horas, se enfrió a

temperatura ambiente, y el solvente se removió en vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se extrajo con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo también con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía de líquido preparativa sobre una columna Biotage 40 Mi de gel de sílice previamente envasado (90 g), levigando con un gradiente de 20% - 75% de acetato de etilo en hexano, para dar el compuesto del título (0,26 g, 75%) como un sólido blanco homogéneo;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 475  $[M+H]^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,89 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,13 - 1,27 (m, 1H), 1,39 - 1,45 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 5,12 (dd,  $J = 10,0, 5,5$  Hz, 1H), 6,60 (ddd,  $J = 8,9, 3,0, 2,1$  Hz, 2H), 6,95 (td,  $J = 8,9, 3,1$  Hz, 1H), 7,05 (ddd,  $J = 8,9, 3,0, 2,0$  Hz, 2H), 7,14 (dd,  $J = 9,3, 2,8$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 7,2, 4,8$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,6, 5,6$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,19 (ddd,  $J = 8,1, 2,4, 1,5$  Hz, 1H), 8,55 (dd,  $J = 4,8, 1,5$  Hz, 1H), 9,00 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H);

Análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ : C, 68,34; H, 4,89; N, 5,90. Hallado: C, 68,05; H, 5,01; N, 5,63.

Psao b)

**4-[(6-Etil-8-fluoro-2-piridin-3-ilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol**



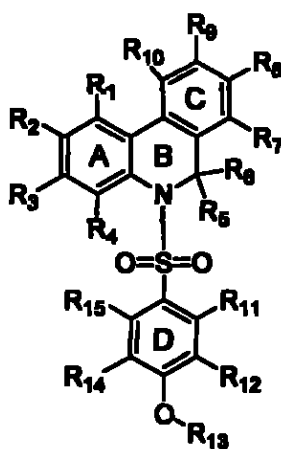
Una suspensión agitada de 6-etil-8-fluoro-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]-2-piridin-3-il-5,6-dihidrofenantridina (0,24 g, 0,51 mmol) y ciclohexeno (11,4 ml, 9,22 mmol) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno con una solución de tribromuro de boro 1,0 en diclorometano (3,1 ml, 3,1 mmol). Después de agitar durante 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se concentró en vacío. El residuo crudo se trituró con hexano, se filtró y se recristalizó desde diclorometano-metanol para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco homogéneo (0,17 g, 73%), punto de fusión 195°C-200°C;

MS [(+ESI),  $m/z$ ]: 461 [M+H]<sup>+</sup>;

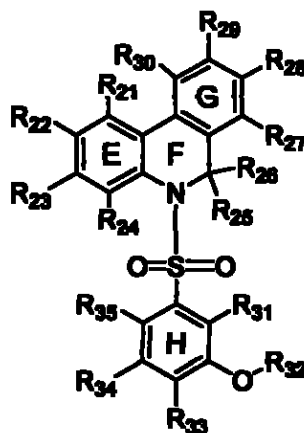
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,22 (br s, 1H), 9,27 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 2H), 8,22 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (dd,  $J$  = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J$  = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (dd,  $J$  = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J$  = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,01 (td,  $J$  = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,96 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 6,39 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 2H), 5,13 (dd,  $J$  = 9,9, 5,4 Hz, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 0,88 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas (I) o (II) que tienen la estructura



(I)



(II)

en donde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14}$ , y  $R_{15}$  son cada uno independientemente hidrógeno  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$ , heteroaril- $R_{16}-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}-$ ,  $R_{17}-X-R_{16}-$ ,  $HS-R_{16}-$ ,  $R_{17}-S(O)-$ ,  $R_{17}-S(O)_2-$ ,  $R_{17}-SO_3-$ ,  $R_{17}-S(O)_2NR-$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-NR-C(NH_2)=NR$ , ciano, nitro, halógeno,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ ,  $-C(O)R$ ,  $-C(R)=N-OR$ ,  $-C(NH_2)=NR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-OC(O)R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o se toman junto con  $R_{p+1}$  o  $R_{p-1}$  unido con un grupo  $-alquilen-$ , o  $-X-alquilen-$ ;

$R_5$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}-$ , heteroaril- $R_{16}-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}-$ ,  $R_{17}-X-R_{16}-$ ,  $HS-R_{16}-$ ,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_5$  puede

tomarse junto con  $R_6$  o  $R_7$  y unirse con un grupo -alquilen-  
o -X-alquilen-;

$R_6$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo,  
aril- $R_{16}$ -, heteroaril- $R_{16}$ -, hidroxialquilo,  $HO-R_{16}$ -,  
 $R_{17}-X-R_{16}$ -,  $HS-R_{16}$ -,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_6$  puede  
tomarse junto con  $R_5$  o  $R_7$  y unirse con un grupo -alquilen-  
o -X-alquilen-;

$R_{13}$  es  $R$ ,  $R_{17}-X-R_{16}$ -,  $R_{17}-S(O)$ -,  $R_{17}-S(O)_2$ -,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ , o  
D-glucuronidato;

$R_{16}$  es -alquilen-, -cicloalquilen-, -alquilen-X-alquilen-,  
-alquilen-X-cicloalquilen-,  
-cicloalquilen-X-alquilen-, o  
-cicloalquilen-X-cicloalquilen-;

$R_{17}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo,  
cicloalquenilo, alquinilo, alquenil-X-alquilen-,  
cicloalquenil-X-alquilen-, o perfluoroalquilo;

$R$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo,  
alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,  
monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo,  
heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo (de  $C_2-C_6$ ),  
alcoxialquilo, alquiltioalquilo, formilo, acilo,  
alcoxicarbonilo,  $-C(O)NH_2$ , alquilaminocarbonilo,  
dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, o  
dialquilaminoalquilo; o cuando un átomo contiene dos  
grupos  $R$ , los grupos  $R$  pueden tomarse juntos unidos con un  
grupo -alquilen-;

$X$  es  $O$ ,  $-NR$ -,  $-S(O)_m$ -,  $-C(O)$ -,  $-OC(O)$ -,  $-C(O)O$ -,  $-NRC(O)$ -, o  
 $-C(O)NR$ -;

$m$  es 0, 1, o 2;

p es 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, o 14;

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, y R<sub>35</sub> son, independientemente, hidrógeno, R<sub>17</sub>, monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril-R<sub>16</sub>-, heteroaril-R<sub>16</sub>-, hidroxialquilo, HO-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, HS-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, R<sub>17</sub>-SO<sub>3</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR-, -N(R)<sub>2</sub>, -NR-C(NH<sub>2</sub>)=NR, ciano, nitro, halógeno, -OR, -SR, -SO<sub>3</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(R)=N-OR, -C(NH<sub>2</sub>)=NR, -CO<sub>2</sub>R, -OC(O)R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>; o se toman junto con R<sub>q+1</sub> o R<sub>q-1</sub> unido con un grupo -alquilen-, o -Y-alquilen-;

R<sub>25</sub> es hidrógeno, R<sub>17</sub>, monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril-R<sub>16</sub>-, heteroaril-R<sub>16</sub>-, hidroxialquil, HO-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, HS-R<sub>16</sub>-, -CR(O), -CO<sub>2</sub>R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>; o R<sub>25</sub> puede tomarse junto con R<sub>26</sub> o R<sub>27</sub> y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

R<sub>26</sub> es hidrógeno, R<sub>17</sub>, monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril-R<sub>16</sub>-, heteroaril-R<sub>16</sub>-, hidroxialquilo, HO-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, HS-R<sub>16</sub>-, -CR(O), -CO<sub>2</sub>R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>; o R<sub>26</sub> puede tomarse junto con R<sub>25</sub> o R<sub>27</sub> y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

R<sub>32</sub> es R, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>3</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, o D-glucuronidato;

Y es O, -NR-, -S(O)<sub>n</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;

n es 0, 1, o 2;

q es 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, o 34;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde  $R_{13}$  es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{14}$ , y  $R_{15}$  son cada uno independientemente, hidrógeno,  $R_{17}$ , aril- $R_{16}$ -,  $R_{17}$ -X- $R_{16}$ -, hidroxialquilo, HO- $R_{16}$ -, halógeno, -OR, -COR, o -CO<sub>2</sub>R;

$R_5$  y  $R_6$  son cada uno independientemente, hidrógeno o  $R_{17}$ ;

$R_{16}$  es -alquilen-;

$R_{17}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

R es hidrógeno o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde  $R_{32}$  es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ , y  $R_{35}$  son cada uno independientemente, hidrógeno,  $R_{17}$ , aril- $R_{16}$ -,

$R_{17}-Y-R_{16}-$ , hidroxialquilo,  $HO-R_{16}-$ , halógeno,  $-OR$ ,  $-COR$ , o  $-CO_2R$ ;

$R_{25}$  y  $R_{26}$  son cada uno independientemente hidrógeno o  $R_{17}$ ;

$R_{16}$  es -alquilen-;

$R_{17}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, o perfluoroalquilo;

$R$  es hidrógeno o alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

- a) 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- b) 4-[(S)-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- c) 4-[(R)-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- d) 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- e) 2-metil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- f) 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-metilfenol;
- g) 4-[(6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- h) 4-[(2-bromo-6-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- i) 4-[(6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- j) 4-[(S)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- k) 4-[(R)-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- l) 4-[(2-bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- m) 2-bromo-4-[(2-bromo-6-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- n) 4-[(6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- o) 4-[(R)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;

- p) 4-{[(S)-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- q) 4-[(2-bromo-6-terc-butilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- r) 4-[(6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- s) 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- t) 4-[(6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]-2-metilfenol;
- u) 4-[(2-bromo-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil]-2-metilfenol;
- v) 4-{[(S\*)-6-[(R\*)-1-metilpropil]fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- w) 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}benceno-1,2-diol;
- x) ácido 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}benzoico;
- y) etil 2-etoxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}benzoato;
- z) 2-(hidroximetil)-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- aa) 2-hidroxi-5-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}benzaldehído;
- bb) 4-[(6-etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- cc) 4-{[6-etil-2-(3-metoxifenil)fenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;
- dd) 3-(6-etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-iihidrofenantridin-2-il}fenol;
- ee) 4-[(2-dibenzo[b,d]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6H)-il]sulfonil}fenol;

- ff) 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- gg) 4-[(S)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- hh) 4-[(R)-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- ii) 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-  
metilfenol;
- jj) 5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-  
dihidrofenantridin-9-ol;
- kk) 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-  
dihidrofenantridin-9-ol;
- ll) 5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-6-metil-5,6-  
dihidrofenantridin-7-ol;
- mm) 5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-6-metil-5,6-  
dihidrofenantridin-7-ol;
- nn) 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- oo) 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-  
metilfenol;
- pp) 4-[(6-etil-7-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- qq) 4-[(6-etil-9-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- rr) 4-[(2-bromo-6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- ss) 4-[(2-bromo-8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- tt) 2-cloro-4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- uu) 4-[(6-etil-8-fluoro-2-fenilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;



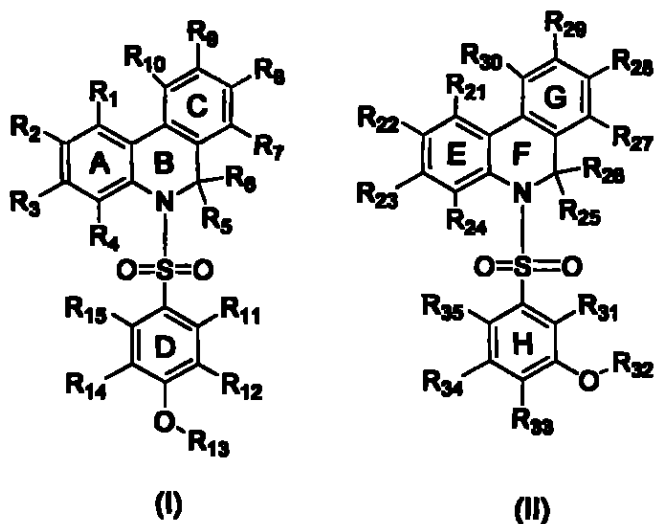
- vv) 3-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- ww) 2-fluoro-4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- xx) 4-[(8-fluoro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]benceno-1,2-diol;
- yy) 4-[(6-etil-8-fluoro-2-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- zz) 4-[(6-etil-8-fluoro-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- aaa) 3,3-dimetilbutanoato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-  
5(6H)-il)sulfonil]fenilo;
- bbb) propionato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenilo;
- ccc) benzoato de 4-[(6-etil-8-fluorofenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenilo;
- ddd) 2-fluoro-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- eee) 4-[(2-bromo-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-  
fluorofenol;
- fff) 4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-  
(trifluorometil)fenol;
- ggg) 2,6-dimetil-4-[(6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;
- hhh) 4-[(6,8-dimetilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- iii) 4-[(8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- jjj) 4-[(2-bromo-8-cloro-6-metilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]fenol;

- kkk) 2-(6-etil-5-[(4-hidroxifenoil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il)fenol;
- lll) 4-([6-etil-2-(4-(metiltio)fenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- mmm) 4-([6-etil-2-[(E)-2-feniletetil]fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- nnn) 4-([2-(1,1'-bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- ooo) 4-([2-(3-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- ppp) 4-([6-etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- qqq) 4-([6-etil-2-fenilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- rrr) 4-([6-etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- sss) 4-([6-etil-2-tiantren-1-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- ttt) 4-([2-(1-benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- uuu) 4-([6-etil-2-(4-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- vvv) 4-([2-(2-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- www) 4-([6-etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6H)-il)sulfonil]fenol;
- xxx) 1-(5-{6-etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}tien-2-il)etanona;
- yyy) 5-{6-etil-5-[(4-hidroxifenil)sulfonil]-5,6-dihidrofenantridin-2-il}pirimidina-2,4-diol;

- zzz) 4-{[6-etil-2-(2-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- aaaa) 4-[(6-etil-2-tien-3-ilfenantridin-5(6H)-il)sulfonil]-2-  
metilfenol;
- bbbb) 4-{{6-etil-2-[4-(metiltio)fenil]fenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- cccc) 4-{{6-etil-2-[(E)-2-feniletetil]fenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- dddd) 4-{6-etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-  
dihidrofenantridin-2-il)benceno-1,2-diol;
- eeee) 4-{{2-(1,1'-bifenil-4-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- ffff) 4-{{6-etil-2-(3-hidroxifenil)fenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- gggg) 4-{{2-(3-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- hhhh) 4-{{6-etil-2-[(E)-hept-1-enil]fenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- iiii) 4-[(6-etil-2-piridin-4-ilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- jjjj) 4-[(6-etil-2-quinolin-8-ilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- kkkk) 4-{{6-etil-2-(2-metilfenil)fenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- llll) 4-{{2-(1-benzotien-2-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- mmmm) 4-{{2-(1-benzotien-3-il)-6-etilfenantridin-5(6H)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;

- nnnn) 4-[(2-dibenzo[*b,d*]furan-4-il-6-etilfenantridin-5(6*H*)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- oooo) 4-([2-(1-benzofuran-2-il)-6-etilfenantridin-5(6*H*)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- pppp) 4-([6-etil-2-(4-hidroxifenil)fenantridin-5(6*H*)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- qqqq) 4-([2-(2-clorofenil)-6-etilfenantridin-5(6*H*)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- rrrr) 4-([6-etil-2-(4-etilfenil)fenantridin-5(6*H*)-  
il)sulfonil]-2-metilfenol;
- ssss) 1-(5-[6-etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-  
dihidrofenantridin-2-il]tien-2-il)etanona;
- tttt) 5-[6-etil-5-[(4-hidroxi-3-metilfenil)sulfonil]-5,6-  
dihidrofenantridin-2-il]pirimidina-2,4-diol,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) o (II) que tienen la estructura



en donde

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14}$ , y  $R_{15}$  son cada uno independientemente, hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}$ -, heteroaril- $R_{16}$ -, hidroxialquilo,  $HO-R_{16}$ -,  $R_{17}-X-R_{16}$ -,  $HS-R_{16}$ -,  $R_{17}-S(O)-$ ,  $R_{17}-S(O)_2-$ ,  $R_{17}-SO_3-$ ,  $R_{17}-S(O)_2NR-$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-NR-C(NH_2)=NR$ , ciano, nitro, halógeno,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ ,  $-C(O)R$ ,  $-C(R)=N-OR$ ,  $-C(NH_2)=NR$ ,  $-CO_2R$ ,  $-OC(O)R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o se toman junto con  $R_{p+1}$  o  $R_{p-1}$  unido a un grupo -alquilen-, o -X-alquilen-;

$R_5$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}$ -, heteroaril- $R_{16}$ -, hidroxialquilo,  $HO-R_{16}$ -,  $R_{17}-X-R_{16}$ -,  $HS-R_{16}$ -,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_5$  puede tomarse junto con  $R_6$  o  $R_7$  y unirse con un grupo -alquilen- o -X-alquilen-;

$R_6$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}$ -, heteroaril- $R_{16}$ -, hidroxialquilo,  $HO-R_{16}$ -,  $R_{17}-X-R_{16}$ -,  $HS-R_{16}$ -,  $-CR(O)$ ,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_6$  puede tomarse junto con  $R_5$  o  $R_7$  y unirse con un grupo -alquilen- o -X-alquilen-;

$R_{13}$  es  $R$ ,  $R_{17}-X-R_{16}$ -,  $R_{17}-S(O)-$ ,  $R_{17}-S(O)_2-$ ,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ , o D-glucuronidato;

$R_{16}$  es -alquilen-, -cicloalquilen-, -alquilen-X-alquilen-, -alquilen-X-cicloalquilen-, -cicloalquilen-X-alquilen-, o -cicloalquilen-X-cicloalquilen-;

$R_{17}$  es alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, alquenil-X-alquilen-, cicloalquenil-X-alquilen-, o perfluoroalquilo;

R es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, monofluoroalquilo, perfluoroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo (de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo, alquilhaloalquilo, formilo, acilo, alcoxicarbonilo, -C(O)NH<sub>2</sub>, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilo, o dialquilaminoalquilo; o cuando un átomo contiene dos grupos R, los grupos R pueden tomarse juntos unidos a un grupo -alquilen-;

X es O, -NR-, -S(O)<sub>m</sub>-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NRC(O)-, o -C(O)NR-;

m es 0, 1, o 2;

p es 2, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 13, o 14;

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, y R<sub>35</sub> son, independientemente, hidrógeno, R<sub>17</sub>; monofluoroalquilo, monofluoroalqueno, aril-R<sub>16</sub>-, heteroaril-R<sub>16</sub>-, hidroxialquilo, HO-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, HS-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, R<sub>17</sub>-SO<sub>3</sub>-, R<sub>17</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR-, -N(R)<sub>2</sub>, -NR-C(NH<sub>2</sub>)=NR, ciano, nitro, halógeno, -OR, -SR, -SO<sub>3</sub>R, -S(O)<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>, -C(O)R, -C(R)=N-OR, -C(NH<sub>2</sub>)=NR, -CO<sub>2</sub>R, -OC(O)R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>; o se toman junto con R<sub>q+1</sub> o R<sub>q-1</sub> unido a un grupo -alquilen-, o -Y-alquilen-;

R<sub>25</sub> es hidrógeno, R<sub>17</sub>, monofluoroalquilo, monofluoroalqueno, aril-R<sub>16</sub>-, heteroaril-R<sub>16</sub>-, hidroxialquilo, HO-R<sub>16</sub>-, R<sub>17</sub>-Y-R<sub>16</sub>-, HS-R<sub>16</sub>-, -CR(O), -CO<sub>2</sub>R, o -C(O)N(R)<sub>2</sub>; o R<sub>25</sub> puede tomarse junto con R<sub>26</sub> o R<sub>27</sub> y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

$R_{26}$  es hidrógeno,  $R_{17}$ , monofluoroalquilo, monofluoroalquenilo, aril- $R_{16}$ -, heteroaril- $R_{16}$ -, hidroxialquilo,  $HO-R_{16}$ -,  $R_{17}-Y-R_{16}$ -,  $HS-R_{16}$ -,  $-CR(O)$ -,  $-CO_2R$ , o  $-C(O)N(R)_2$ ; o  $R_{26}$  puede tomarse junto con  $R_{25}$  o  $R_{27}$  y unirse con un grupo -alquilen- o -Y-alquilen-;

$R_{32}$  es  $R$ ,  $R_{17}-Y-R_{16}$ -,  $R_{17}-S(O)$ -,  $R_{17}-S(O)_2$ -,  $-SO_3R$ ,  $-S(O)_2N(R)_2$ , o D-glucuronidato;

$Y$  es  $O$ ,  $-NR$ -,  $-S(O)_n$ -,  $-C(O)$ -,  $-OC(O)$ -,  $-C(O)O$ -,  $-NRC(O)$ -, o  $-C(O)NR$ -;

$n$  es 0, 1, o 2;

$q$  es 22, 23, 26, 27, 28, 29, 32, 33, o 34;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un método de tratamiento o inhibición de una enfermedad inflamatoria crónica en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

11. Un método de tratamiento o inhibición de artritis reumatoide, espondiloartropatías, osteoartritis, artritis sorliásica, o artritis juvenil en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

12. Un método de tratamiento o inhibición de enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, o colitis indeterminada en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una

cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Un método de tratamiento o inhibición de la soriasis en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

14. Un método de tratamiento o inhibición de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15. Un método de tratamiento o inhibición de ataque, isquemia o lesión por reperfusión en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

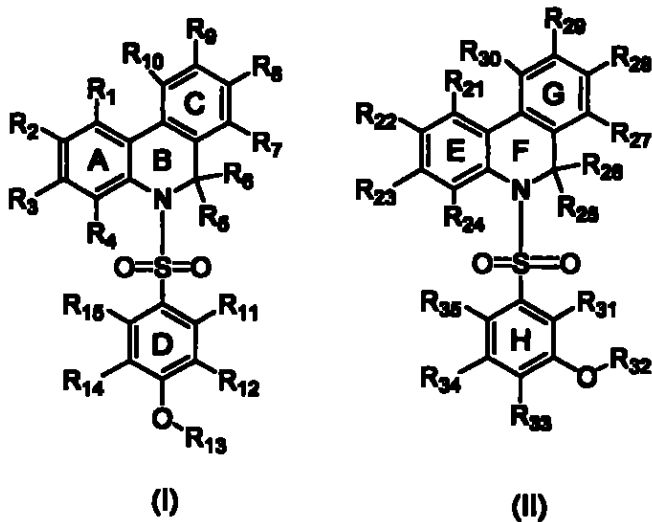
16. Un método para disminuir los niveles de colesterol, triglicéridos, Lp(a), y LDL; para inhibir o tratar hipercolesteremia, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, enfermedad vascular periférica, restenosis, o vasoespasmo en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

17. Un método de tratamiento o inhibición de enfermedad de Alzheimer, decadencia cognitiva, o demencia senil en un



RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas (I) o (II) que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable de él que son útiles para el tratamiento del componente inflamatorio de enfermedades y son particularmente útiles en el tratamiento de aterosclerosis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, diabetes tipo II, y enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

18. Un método de tratamiento o inhibición de diabetes tipo II en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

19. Un método de tratamiento o inhibición de sepsis en un mamífero que lo necesita, que comprende administrar al mamífero mencionado una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication No.  
WO 2004/050631

(51) International Patent Classification: C07D 221/12,  
A61K 31/473, A61P 9/00, 29/00,  
11/00, 25/00

(74) Agent: LUCCH, Joseph et al.; Winkler  
J&H Assoc., One Liberty Place, Philadelphia  
(US).

(21) International Application Number:  
PCT/US2003/03290

(81) Designated States (national): AE, AG, A  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, C  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, F  
GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, K  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, I  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, T  
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(22) International Filing Date: 2 December 2003 (02.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60430949 4 December 2002 (04.12.2002) US  
10718461 20 November 2003 (20.11.2003) US

(84) Designated States (regional): ARIPO (G  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ  
Lusaka patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, N  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, C  
ES, FI, FR, GR, HU, IE, IT, LU, MC,  
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, C  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
(US/US), Five Oaradu Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

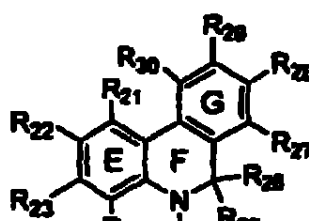
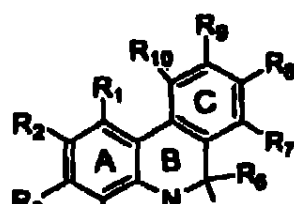
(73) Inventor/Applicants (for US only): MOLINARI, Al  
bert, John (US/US), 1506 Johnson Court, Princeton,  
NJ 08540 (US); ASHWELL, Mark, Anthony (CH/US);  
8 Heath Road, Carlisle, MA 01741 (US); RIDGWAY,  
Brian, Hugh (US/US); 164 Willowbrook Drive, North  
Brunswick, NJ 08902 (US); FAILLI, Amedeo, Arturo  
(CA/US); 14 Landing Lane, Princeton Junction, NJ 08550  
(CA); MCKONE, William, Jay (US/US); 108 Fox Run  
Drive, Collegeville, PA 19426 (US).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit of  
claims and as to be republished in the  
compendium

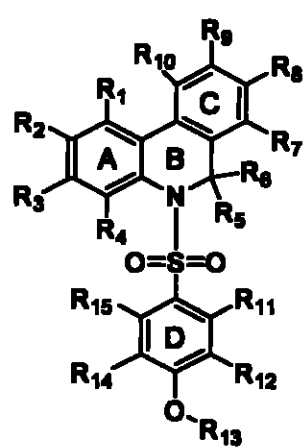
For two-letter codes and other abbreviations, see  
Notes on Codes and Abbreviations" appear  
ing of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED DIHYDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONE-5-CARBOXAMIDES

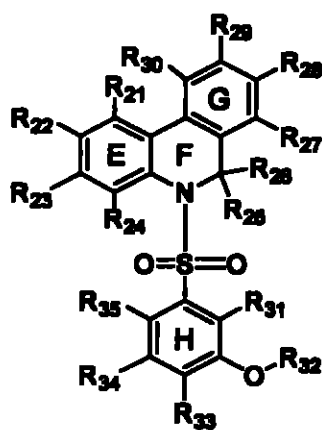


(57) Abstract: This invention  
comprises of formulae (I) or  
structure or a pharmaceutical  
thereof which are useful for the  
inflammatory component of,  
particularly useful in treating  
myocardial infarction, congest  
inflammatory bowel disease,  
diabetes and autoimmune

06/02/2005



(I)



(II)

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO      RADICADOR

### PATENTE DE INVENCION

### MODELO DE UTILIDAD

( )      ( )

- |                                                                                         |     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                            | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. | ( ) | ( ) |
| - Descripción de la invención.                                                          | ( ) | ( ) |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                     | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                        | ( ) | ( ) |

COMPLETA      ( )

INCOMPLETA      ( )      ( )

### DISEÑO INDUSTRIAL      ( )

- |                                                                                                              |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( ) | ( ) |

COMPLETA      ( )

INCOMPLETA      ( )      ( )

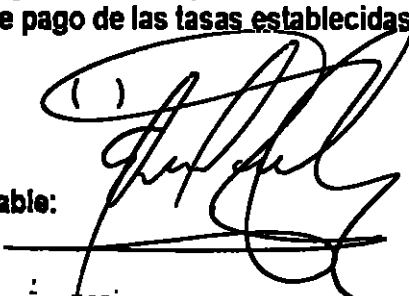
### ESQUEMA DE TRAZADO      ( )

- |                                                                                      |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                   | ( ) | ( ) |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. | ( ) | ( ) |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                      | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                     | ( ) | ( ) |

COMPLETA      ( )

INCOMPLETA      ( )      ( )

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05053796 00000000      Folios: 325  
 Fecha (RR): 2005-06-02 16:43:08  
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR  
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

337

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
MAYA RODRIGUEZ CARLOS ORLANDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 5 53796       |
|            | Solicitud internacional    | US2003/038290 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 04/07/2005    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No.                 |               |

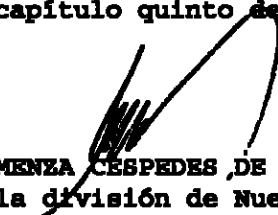
7102

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19-AGO-2005  
adpa1