Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

# SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

1

## DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC

No. de Identificación:

Representante Legal ( Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

## (74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

## DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): ROBERT LEE DOW, KEVIN KUN-CHIN LIU, BRADLEY PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

## DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA |

| (33) País | (32) Fecha | (31) No Solicitud |
|---|---|---|
| US | Abril 30, 1999 | 60/132,130 |
| | | |
| | | |

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitu

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL:

**RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION**

## ANEXOS DE LA SOLICITUD

| | |
|---|---|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista | |
| Copia certificada de la primera solicitud | ☒ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capitulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms | ☒ |
| Otros Documentos | ☐ |

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA

NOMBRE CARLOS R OLARTE CC. 79 782 747 de Bogotá T P No. 74 295

3

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 00 - 454
FECHA ENERO 4 DE 2000

##### C O N S I G N A C I O N #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No PAGO | FECHA PGO | Vr PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CORREA ORDONEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00024-9 | 871962 | 04/01/2000 | 53,815,000 00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN | 553,000 00 |
| | | TOTAL $ | 553 000 00 |

SON QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax. 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D C Colombia

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

Expediente 00-024428

NIT 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 00 - 6,523
FECHA ENERO 28 DE 2000

##### C O N S I G N A C I O N #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No PAGO | FECHA PGO | Vr PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ALVARO CORREA ORDONEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00024-9 | 874222 | 28/01/2000 | 16,575,000 00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT | RENTISTICO | CONCEPTO | | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005 01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I | 99 | OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS | 55,000 00 |
| | | | TOTAL $ | 55,000 00 |

SON CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax. 281 31 25
Santa Fe de Bogotá D C Colombia

Poder

5.

**Raisbeck, Lara, Rodriguez**
**Miembros de la Firma**
**BAKER & McKENZIE**
**Abogados**
**Apartado Aereo 3746**
**Teléfono 285-1400**
**Santa fe de Bogota, D C**
**Colombia**

**PODER**

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC** , una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de America**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W F RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtencion de **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitacion de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de direccion registro de patentes de invencion, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitación de oposiciones, cambios de direccion**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañia judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de America**
**A los 8 dias del mes de Octubre de 1997**

COMO HUBO OBRA DE ESTE CIRCULO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
OCTUBRE 2000
NOTARIA DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
JULIA MARIA DE BAUTISTA

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



**Raisbeck, Lara, Rodriguez**
**Miembros de la Firma**
**BAKER & McKENZIE**
**Abogados**
**Apartado Aereo 3746**
**Teléfono 285-1400**
**Santa fe de Bogotá, D C**
**Colombia**

## CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

**DA FE**

1 Que **ALLEN J SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de America**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC**

4 Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5 Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima

6 Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

**Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 2[illegible] de febrero de 1997**

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL
ARTICULO 68 DECRETO 960 DE 1970
EL SUSCRITO NOTARIO DA FE QUE ESTE DOCUMENTO
FUE PRESENTADO PERSONALMENTE POR
07 MAR 2000
NOTARIA DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA
NOTARIO de BOLIVIA

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b ]
Condado de Nueva York) No **21320**

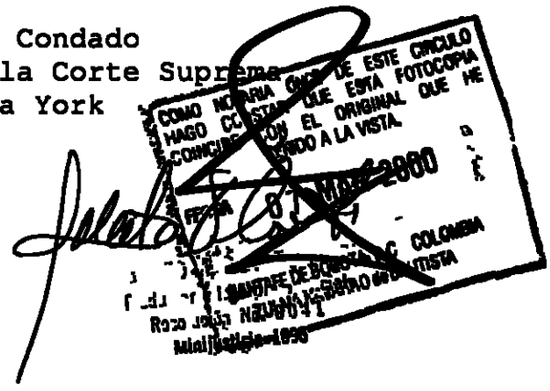
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

**JOHN ALPHONSO**

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado, que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York



Legalización No **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York Julio 31 de 1998 (8)
Firma ilegible
Federico Mejía Mejia
Cónsul de Colombia

Legalización No **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América
Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996 Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 M 9 53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
1738[illegible]
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO GUTIERREZ

10

# CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

***EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA***

***VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS***

***C E R T I F I C A***

**Que el (la) Sr (a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de America, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Publico del Estado de New York y que ejercia en la fecha las funciones alli expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales**

**Que el notario citado autentico el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC , compañia legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su pais y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas**

**Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york los cuales forman parte integral del presente documento**

**Se expide esta certificación en concordancia con el articulo 259 del Codigo de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 dias del mes de Julio de 1998**

**NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS**

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.oo RECIBO No 14981

*Federico Mejia*
*Cónsul de Colombia*

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

COPIA FOTOSTATICA

COMPARE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

FECHA 07 MAR 2000

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA BRAVO BAUTISTA

COMO NOTARIA CERTIFICO QUE ESTE COPIADO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
FECHA 07 MAR 2000
NOTARIA DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
065918
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

LADO GENERAL DE C

11

Form 1

State of New York
County of New York, } ss

NEW YORK COUNTY 21320

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,

DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

[redacted]

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law a commission or a certificate of his official character with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1 1991

FEE PAID $3.00

*County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County*

COMO HEMOS DICHO ANTES ESTE CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

FECHA 0 MAR 2000

NOTARIA DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO GUTIERREZ

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO 286 1466
SANTAFE DE BOGOTA D C
COLOMBIA

## POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or**
**JAMES W.F RAISBECK and/or**
**LUZ HELENA VILLAMIL and/or**
CARLOS R OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of

**Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.**
**Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,**

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

**PFIZER PRODUCTS INC.**

**ALLEN J SPIEGEL**
**VICE PRESIDENT**

## PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W F RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de. Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-les, cambios de dirección continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América

a los 8 dias del mes de Octubre de 1997

State of New York )
County of New York)

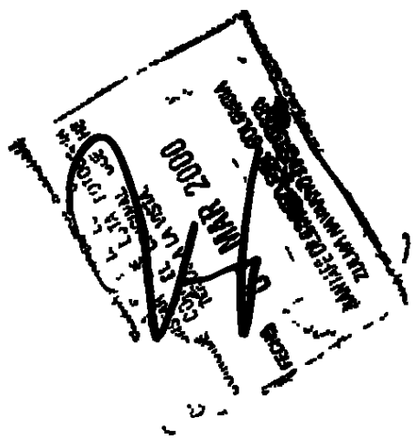
SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires March 31, 2001



Continuación

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO 288 1499
SANTAFE DE BOGOTA D C
COLOMBIA

## NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October 19 97 the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1 That ALLEN J SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2 That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing documemnt in its

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4 That the juridical person PFIZER PRODUCTS INC

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized has present existence and that the purposes for which the power of attorney is within the scope of its corporate purposes

5 That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal

6 That I have based certifications 3 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically giving their dates and their origin or source

Resolution of Pfizer Products Inc dated 24 February 1997

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

## CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre de 19 97 el suscrito Notario

**DA FE**

1 Que ALLEN J SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América

suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de

Vice-presidente

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC

4 Que la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America

está legalmente constituida, vigente, tiene capacidad legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyan su objeto social

5 Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que esta es legitima

6 Que he basado las certificaciones 3 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono especificamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc, de fecha 24 de febrero de 1997

El Notario Público

14

# LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

**A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE**

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS**

**Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

**14 de Enero de 2000**

**LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC 111**

**NUMERO DE SOLICITUD** ***60/132 130***
**FECHA DE PRESENTACION** ***30 de Abril de 1999***

**Por la Autoridad del**
**COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS**

**P SWAIN**

**Oficial certificador**

**PARTE (1) DE (2) PARTES**

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 M
(34) 91 700 9400 Fax 91 319
Intérprete Jurado del idioma

9

# *HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL*

15

Esta es una peticion para presentar una **SOLICITUD PROVISIONAL** bajo 37 CFR 1.53 (b)(2).

| | Número de expediente | PC10118 | Escribir a maquina un signo (+) dentro de esta casilla | + |
|---|---|---|---|---|

**INVENTOR(es)/SOLICITANTE(s)**

| APELLIDO | NOMBRE | INICIAL CENTRAL | RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO) |
|---|---|---|---|
| Dow | Robert | L. | 132 Shore Road, Waterford, CT 06385 |
| Liu | Kevin | K. | 5 Goldfinch Terrace East Lyme, CT 06333 |
| Morgan | Bradley | P | 84 Keeny Road, Lyme CT 06371 |
| Swick | Andrew | G | 19 Spring Rock Road East Lyme, CT 06333 |
| | | | |
| | | | |

**TÍTULO DE LA INVENCIÓN** *(máximo 280 caracteres)*

**MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE**

**DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA**

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Eastern Point Road
Groton

| ESTADO | Connecticut | CÓDIGO POSTAL | 06340 | PAÍS | EE.UU |
|---|---|---|---|---|---|

**PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS** *(marcar todo lo que sea pertinente)*

- ☒ Memoria descriptiva — Numero de páginas 304
- ☐ Declaración de pequeña entidad
- ☐ Dibujo(s) — Numero de hojas
- ☐ Otros (especificar) _____

**MÉTODO DE PAGO** *(marcar uno)*

| | | |
|---|---|---|
| ☐ Se adjunta un cheque o dinero en metalico para cubrir la tasa de presentación provisional<br>☒ El Comisionado esta autorizado con la presente para cargar las tasas de presentacion y abonar y pagar al Número de Cuenta de Depósito 16 1445 | CANTIDAD DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL ($) | $ 150.00 |

La invencion se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No

☐ Si el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU y el número de contrato con el Gobierno son _____

Respetuosamente sometido.

**FIRMA** Martha A Gammill **FECHA** 30/4/99

**NOMBRE ESCRITO A MAQUINA o IMPRESO** Martha A Gammill **Nº DE REGISTRO** 31,820 *(si procede)*

☐ Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente.

## PRESENTACION DE SOLICITUD PROVISIONAL UNICAMENTE

Correo Express Nº EE279782695US

Esther Gon- -az Cuesta
a/c Elzabur C /
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fc 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

9

# MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

## CAMPO DEL INVENTO

El presente invento proporciona compuestos no esteroides que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) selectivos de un receptor esteroide, específicamente del receptor glucocorticoide El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos con objeto de tratar animales que requieren una terapia con agonistas y/o antagonistas del receptor glucocorticoide Los moduladores del receptor glucocorticoide son utiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes inflamación y otras enfermedades como las descritas más adelante El presente invento proporciona también productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos

## FUNDAMENTO DEL INVENTO

Los receptores nucleares son definidos clásicamente como una familia de factores de transcripción dependientes de ligandos, que son activados en respuesta a la union de ligandos [R M Evans, 240 Science, 889 (1 988)] Los miembros de esta familia incluyen los receptores siguientes glucocorticoide, mineralcorticoide, andrógeno progesterona y estrógeno Los ligandos de estos receptores, presentes en la naturaleza son moléculas de bajo peso molecular que desempeñan una función importante en la salud y en muchas enfermedades Los excesos o los déficit de estos ligandos pueden acarrear graves consecuencias fisiológicas, como ejemplo, un exceso de glucocorticoides da lugar al Síndrome de Cushing, mientras que una insuficiencia de glucocorticoides da lugar a la Enfermedad de Addison

El receptor glucocorticoide (GR, del inglés, glucocorticoid receptor) está presente en células sensibles a glucocorticoides en cuyo citosol reside en un estado inactivo hasta que es estimulado por un agonista Tras la estimulación, el receptor glucocorticoide se desplaza al nucleo celular, donde interacciona específicamente con DNA y/o proteína(s) y regula la transcripción de un modo sensible a glucocorticoides Los factores de transcripción API y $NF_k$-B son dos ejemplos de proteínas que interaccionan con el receptor glucocorticoide Dichas interacciones dan lugar a la inhibición de la transcripción mediada por API y $NF_k$-B y, se cree que son responsa-

Esther Gonzalez García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

bles de parte de la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides endógenamente administrados Además los glucocorticoides pueden ejercer efectos fisiológicos independientes de la transcripción nuclear Los agonistas biológicamente relevantes del receptor glucocorticoide incluyen cortisol y corticosterona Existen muchos agonistas sintéticos del receptor glucocorticoide, incluyendo dexametasona, prednisona y prednisolona Por definición los antagonistas del receptor glucocorticoide se unen al receptor y evitan que los agonistas del receptor glucocorticoide se unan y provoquen sucesos mediados por el GR, incluyendo la transcripción RU486 es un ejemplo de un antagonista no selectivo del receptor glucocorticoide

En la Patente de EE UU nº 3 683 091 se describen compuestos de fenantreno específicamente ciertos di-7-hidroxi o metil-2,3,4,4a,9,10-hexahidrofenantren-2-ona y derivados 4a-alquílicos derivados hidrogenados, derivados funcionales e isómeros ópticamente activos de los mismos utiles como agentes antiacne específicos

En la Solicitud de Patente Japonesa Publicación nº 45014056 publicada el 20 de Mayo de 1 970 se describe la fabricación de 1,2,3,4,9,10,11$\alpha$ 12-octahidro-7-metoxi-12$\beta$-butilfenantren-2$\beta$-ol y algunos de sus derivados, utiles como fármacos antiandrógenos y antianabólicos

En la Solicitud de Patente Japonesa, Publicación nº 6-263688, publicada el 20 de Septiembre de 1 994 se describen ciertos derivados de fenantreno que son inhibidores de la interleuquina 1 (IL-1) Se describen también su preparación y ciertos productos intermedios de ella En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 95/10266, publicada el 20 de Abril de 1 995 se describen la preparación y formulación de ciertos derivados de fenantreno como inhibidores de la síntesis de monóxido de nitrógeno

En la Solicitud de Patente Japonesa, Publicación nº 45-36500, publicada el 20 de Noviembre de 1 970, se describe un método para preparar ciertos derivados de fenantreno ópticamente activos que son utiles como agentes antiandrógenos

En la Solicitud de Patente Europea Publicación numero 0 188 396, publicada el 23 de Julio de 1 986, se describen ciertos compuestos esteroides sustituidos, ciertos procedimientos y productos intermedios para prepararlos, su uso, y composiciones farmacéuticas que los contienen Estos compuestos son descritos como poseedores de actividad antiglucocorticoide, y algunos de ellos tienen actividad glucocorticoide

Esther Cantalapiedra
a/c LINGUA S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

9

C F Bigge et al J Med Chem 1 993 *36* 1 977-1 995 describen la síntesis y la evaluación farmacológica de una serie de octahidrofenantrenaminas y de algunos de sus compuestos heterocíclicos análogos como posibles antagonistas no competitivos del complejo del receptor de N-metil-D-aspartato

P R Kanjilal et al , J Org Chem 1 985, *50*, 857-863, describen estudios sintéticos dirigidos a la preparación de ciertos diterpenoides complejos

G Sinha et al , J Chem Soc Perkin Trans I (1 983), (10), 2 519-2 528, describen la síntesis de las dicetonas con puentes isómeras cis-3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-1 4a-etanofenantren-2(1H),12-diona y trans-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-3 4a-etanofenantren-2(1H) 12-diona a través de los cis- y trans-2,2-etilendioxi-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidrofenantren-4a-ilacetaldehídos estereoquímicamente definidos mediante condensaciones aldólicas intramoleculares muy regioselectivas

U R Ghatak, M Sarkar y S K Patra Tetrahedron Letters nº 32, páginas 2 929 2 931 1 978 describen una vía estereoespecífica sencilla para ciertos productos intermedios policíclicos de anillos unidos por puentes utiles para preparar ciertos diterpenoides complejos

P N Chakrabortty et al , Indian J Chem (1 974), 12(9) 948-55, describen la síntesis de 1$\alpha$-metil 1$\beta$,4a$\beta$ dicarboxi-1,2,3,4,4a,9,10,10a$\beta$-octahidrofenantreno, un producto intermedio de la síntesis de ciertos diterpenoides y alcaloides diterpénicos y 1$\beta$,4a$\beta$-dicarboxi 1,2 3 4 4a,9,10,10a$\alpha$-octahidrofenantreno

E Fujita et al J Chem Soc Perkin Trans I (1 974), (1), 165-177, describen la preparación de enmeína a partir de 5-metoxi-2-tetralona a través de ent-3 $\beta$ 2-epoxi- 3-metoxi-17-norcaurano-6$\alpha$ 16$\alpha$-diol

H Sdassi et al , Synthetic Communications, 25(17), 2 569-2 573 (1 995), describen la síntesis enantioselectiva de (R)-(+)-4a-cianometil-6-metoxi-3,4,9,10-tetrahidrofenantren-2-ona, que es un producto intermedio clave en la síntesis de morfinán

T Ibuka et al Yakugaku Zasshi (1 967), 87(8), 1 014-17, describen ciertos alcaloides de plantas menispermáceas

En la Patente Japonesa 09052899, fechada el 25 de Febrero de 1 997, se describen ciertos derivados diterpénicos o triterpénicos, que son antagonistas leucotriénicos obtenidos por extracción de *Tripterygium wilfordii*, para uso terapéutico

En la Patente de EE UU numero 5 696 127, se describen ciertos compues-

Esther C. [illegible] Garcia
c/o Ilex, S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

tos no esteroides tales como 5H-cromeno[3 4-f]quinoleínas que son moduladores selectivos de receptores esteroides

En la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 188 396, publicada el 23 de Julio de 1 986 se describen ciertos compuestos esteroides sustituidos en la posicion 10 que poseen actividad antiglucocorticoide y algunos de ellos tienen actividad glucocorticoide

En la Patente de EE UU nº 5 767 113, se describen ciertos compuestos esteroides sintéticos utiles para simultáneamente activar la respuesta inducida por glucocorticoides y reducir la resistencia a multifármacos

En la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 683 172, publicada el 11 de Noviembre de 1 995, se describen ciertos derivados de 11,21-bisfenil-19-norpregnano que tienen actividad antiglucocorticoide y que pueden ser usados para tratar o evitar enfermedades dependientes de glucocorticoides

D Bonnet-Delpon et al Tetrahedron (1 996) 52(1) 59-70, describen ciertos alquenos sustituidos con $CF_3$ como buenas parejas para reacciones de Diels-Alder con un dieno de Danishefsky y para cicloadiciones 1,3-dipolares con ciertas nitronas y ciertas azometina-ilidas no estabilizadas

En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 98/26783 publicada el 25 de Junio de 1 998, se describe el uso de ciertos compuestos esteroides con actividad antiglucocorticoide, con la excepción de mifepristona, para preparar medicamentos para la prevención o el tratamiento de sicosis o el comportamiento de adictos

En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/27986, publicada el 2 de Julio de 1 998, se describen métodos para tratar la diabetes mellitus no dependiente de insulina, o diabetes de tipo II, mediante la administración de una combinación de agentes de tratamiento que presentan actividad agonista de tipo I sobre el receptor glucocorticoide y actividad antagonista de tipo II sobre el receptor glucocorticoide Se describen también agentes de tratamiento tales como ciertos compuestos esteroides que tienen tanto actividad agonista de tipo I sobre el receptor glucocorticoide como actividad antagonista de tipo II sobre el receptor glucocorticoide

En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/31702 publicada el 23 de Julio de 1 998, se describen ciertos derivados de 16-hidroxi-11-(fenil sustituido)-estra-4,9-dieno utiles en el tratamiento o la profilaxis de enfermeda-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzabu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Ingles

des o síntomas dependientes de glucocorticoides

En la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 903 146, publicada el 24 de Marzo de 1 999 se describe que se ha hallado que el esteroide 21-hidroxi-6,19-oxidoprogesterona (21OH-6OP) es un antiglucocorticoide selectivo y se usa para el tratamiento de enfermedades asociadas con un exceso de glucocorticoides en el organismo tales como el síndrome o depresión de Cushing

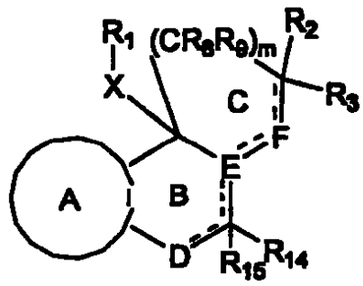
Todas las patentes y solicitudes de patente publicadas anteriormente citadas se incorporan aquí por referencia en su totalidad

J A Findlay et al Tetrahedron Letters nº 19, páginas 869-872, 1 962, describen ciertos productos intermedios de la síntesis de alcaloides diterpénicos

Aunque hay en la técnica terapias relativas al receptor glucocorticoide, existe en este campo de la técnica la necesidad y la busqueda continuas de terapias selectivas relativas al receptor glucocorticoide Por lo tanto, la identificación de compuestos no esteroides que tengan especificidad por uno o más receptores esteroides pero que tengan una reactividad cruzada reducida o nula con otros receptores esteroides o intracelulares tiene un valor significativo en este campo

## SUMARIO DEL INVENTO

El presente invento proporciona particularmente compuestos de Fórmula I



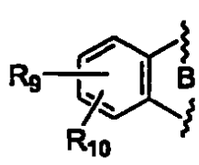

I

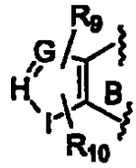
isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos e isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros y profármacos, fórmula en la que m es 1 ó 2

--- representa un enlace opcional,

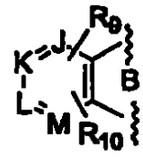
A es seleccionado del grupo que consiste en

Esther Con[illegible] Cuesta
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

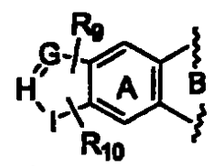

A-1

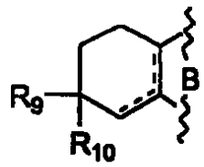

A-2

,


A-3

,


A-4


A-5

y

D es $CR_7$ $CR_7R_{16}$, N, $NR_7$ u O,

E es C $CR_6$ o N

F es $CR_4$ $CR_4R_5$ u O,

G H e I junto con 2 átomos de carbono del anillo A o 2 átomos de carbono del anillo B forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende uno o más atomos de N O y S, con tal que haya a lo sumo uno de O y S por anillo

J K, L y M junto con 2 átomos de carbono del anillo B, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que comprende uno o más átomos de N,

X está a) ausente o es b) $-CH_2-$ c) -CH(OH)- o d) -C(O)-,

$R_1$ es a) -H, b) -Z-$CF_3$ c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$), f) -CHO, g) -CH=N-$OR_{12}$ h) -Z-C(O)$OR_{12}$, i) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, j) -Z-C(O)-$NR_{12}$ Z-het k) -Z-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-$NR_{12}$het m) -Z-het n) -Z-O-het, o) -Z-arilo', p) -Z-O-arilo' q) -CHOH-arilo', o r) C(O)-arilo' en los que en los sustituyentes o) a r) arilo' está independientemente sustituido con 0, 1 ó 2 de lo siguiente -Z-OH, -Z-$NR_{12}R_{13}$ -Z-$NR_{12}$-het, -C(O)$NR_{12}R_{13}$, -C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), C(O)OH -C(O)-het, -$NR_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), -$NR_{12}$-C(O)-alquenilo ($C_2$-$C_6$), $NR_{12}$-C(O)-alquinilo ($C_2$-$C_6$), -$NR_{12}$-C(O)-Z-het -CN, -Z-het -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), -$NR_{12}$-Z-C(O)-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) -N[Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, -$NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, $NR_{12}$-$SO_2$-het -C(O)H Z-$NR_{12}$-Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$), -Z-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, Z $NR_{12}$-cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) -Z-N[Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, -$SO_2R_{12}$, -$SOR_{12}$ -$SR_{12}$, $SO_2NR_{12}R_{13}$, -O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), -halo o -$CF_3$,

Z es independientemente, para cada caso, a) alquilo ($C_0$-$C_6$), b) -alquenilo

Esther Cenzo S.L.
o/c Elzaburu S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

($C_2$ $C_6$) o c) -alquinilo ($C_2$ $C_6$)

$R_2$ es a) H, b) halo c) OH, d) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 -OH, e) $NR_{12}R_{13}$, f) -Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), g) -Z-C(O)$NR_{12}R_{13}$, h) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) i) -Z-O C(O)- -alquilo ($C_1$-$C_6$) j) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O) $NR_{12}R_{13}$, k) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) l) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) m) -O-alquinilo ($C_2$ $C_6$) n) -O-Z-het o) -COOH, p) -C(OH)$R_{12}R_{13}$ o q) -Z-CN

$R_3$ es a) -H, b) alquilo ($C_1$ $C_{10}$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono, salvo el átomo de carbono conectivo, pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S, O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0, 1 ó 2 $R_y$, c) -alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con 0, 1 ó 2 $R_y$, d) -alquinilo ($C_2$- -$C_{10}$) en el que 1 átomo de carbono salvo el átomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0, 1 ó 2 $R_y$ e) -CH=C=$CH_2$ f) -CN g) -cicloalquilo ($C_3$- -$C_6$), h) Z arilo i) -Z-het j) -C(O)O alquilo ($C_1$-$C_6$), k) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$), l) -Z-S-$R_{12}$ m) Z S(O)-$R_{12}$ n) -Z-$S(O)_2$- -$R_{12}$ o) -$CF_3$, p) -$NR_{12}$O-alquilo ($C_1$-$C_6$), o q) $CH_2OR_y$

con tal que uno de $R_2$ y $R_3$ esté ausente cuando haya un doble enlace entre $CR_2R_3$ (la posición 7) y el resto F (la posición 8) del anillo C,

$R_y$ es independientemente, para cada caso, a) -OH, b) -halo, c) -Z-$CF_3$, d) -Z-CF[alquilo ($C_1$-$C_3$)]$_2$ e) -CN, f) N-$R_{12}R_{13}$, g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), h) -cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$) i) -alquil ($C_0$-$C_3$)-arilo j) -het o k) -$N_3$,

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) =$CHR_{11}$, b) =$NOR_{11}$ c) =O d) =N-$NR_{12}$ e) =N-$NR_{12}$-C(O)-$R_{12}$, f) oxiranilo, o g) 1 3-dioxolan-4-ilo,

$R_4$ y $R_5$ son independientemente, para cada caso a) -H b) -CN, c) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, f) -O-alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, g) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, i) halo, j) -OH, k) cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), o l) cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$)

o $R_4$ y $R_5$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_6$ es a) -H b) -CN, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, d) alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido

Esther Gonzalez Garci-
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

con de 0 a 3 halo o f) -OH

$R_7$ y $R_{16}$ son independientemente, para cada caso a) -H b) -halo, c) CN d) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo o f) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo con tal que $R_7$ sea distinto de -CN y -halo cuando D es $NR_7$,

o $R_7$ y $R_{16}$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_8$ $R_9$, $R_{14}$ y $R_{15}$ son independientemente, para cada caso, a) -H b) halo c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, f) CN g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), h) -cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$) i) -OH j) -O-alquilo ($C_1$ $C_6$) k) -O-alquenilo ($C_2$ $C_6$) l) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$), m) $-NR_{12}R_{13}$, n) $C(O)OR_{12}$ u o) $-C(O)NR_{12}R_{13}$

o $R_8$ y $R_9$ son considerados conjuntamente en el anillo C para formar =O con tal que, cuando m sea 2, sólo se considere conjuntamente un grupo de $R_8$ y $R_9$ para formar =O

o $R_{14}$ y $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar =O, con tal que cuando $R_{14}$ y $R_{15}$ sean considerados conjuntamente para formar =O, D sea distinto de $CR_7$ y E sea distinto de C

$R_{10}$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo, -OH y $-N_3$, b) -alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo -OH y $-N_3$, c) -alquinilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo, -OH y $-N_3$ d) -halo, e) -Z-CN, f) OH g) -Z-het, h) $-Z-NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j) -Z-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), k) Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-CN, m) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, n) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-arilo o) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, p) Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) q) -alquil ($C_1$-$C_6$)-C(O)OH, r) Z C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), s) -Z-O-alquil ($C_0$-$C_6$)-het, t) -Z-O-alquil ($C_0$-$C_6$)-arilo, u) Z O alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 2 $R_x$, v) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_6$)-CH(O), w) Z-O-alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR_{12}$-het, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z-$NR_{12}R_{13}$, z) Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het c1) Z-O-Z-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$) d1) -Z-O-Z-C(S)-N-$R_{12}R_{13}$, e1) Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ f1) -Z-O-Z-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ g1) Z-O-Z-C(O)-O-alquilo ($C_1$-$C_6$), h1) -Z-O-Z-C(O)-OH,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma ingles

i1) Z O-Z-C(O)-$NR_{12}$-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) j1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-OH

k1) Z-O Z C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, l1) -Z-O-Z C(O)-$NR_{12}$-Z-het,

m1) Z O-Z-C(O) $NR_{12}$-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$), n1) -Z-O-Z-C(=$NR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$),

o1) Z-O Z-C(=NO$R_{12}$)($NR_{12}R_{13}$) p1) -Z-$NR_{12}$-C(O)-O-Z-$NR_{12}R_{13}$,

q1) Z-S-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ r1) -Z-O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$) s1) -Z-O-$SO_2$-arilo,

t1) Z-O $SO_2$-$NR_{12}R_{13}$ u1) -Z-O-$SO_2$-$CF_3$ v1) -Z-$NR_{12}$C(O)$OR_{13}$ o

w1) -Z-$NR_{12}$C(O)$R_{13}$

o $R_9$ y $R_{10}$ son considerados conjuntamente en el resto de fórmula A-5 para formar a) =O o b) =N$OR_{12}$

$R_{11}$ es a) -H b) -alquilo ($C_1$-$C_5$) c) -cicloalquilo ($C_3$- -$C_6$), o d) -alquil ($C_0$ $C_3$) arilo

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso, a) -H, b) alquilo ($C_1$ $C_6$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo, c) alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 6 halo o d) alquinilo ($C_2$ $C_6$) en el que 1 átomo de carbono salvo el átomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxigeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo,

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

o $R_6$ y $R_{14}$ o $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar 1,3-dioxolanilo

arilo es a) fenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$, b) naftilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$ o c) bifenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$,

het es un anillo de 5 6 ó 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores esta fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo, y el nitrógeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N-óxido, y sustituido con de 0 a 3 $R_x$,

$R_x$ es independientemente para cada caso a) -halo b) -OH c) -alquilo ($C_1$ $C_6$) d) alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$), f) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$), g) O alquenilo ($C_2$ $C_6$) h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) i) -alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR_{12}R_{13}$,

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 2400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

j) -C(O)-N-$R_{12}R_{13}$ k) -Z-$SO_2R_{12}$ l) -Z-$SOR_{12}$, m) -Z-$SR_{12}$, n) -$NR_{12}$-$SO_2R_{13}$, o) $NR_{12}$ C(O)-$R_{13}$ p) -$NR_{12}$-$OR_{13}$ q) -$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, r) -CN, s) -$CF_3$, t) C(O)-alquilo ($C_1$ $C_6$) u) =O, v) -Z-$SO_2$-fenilo, o w) -Z-$SO_2$-het'

arilo es fenilo, naftilo o bifenilo y

het' es un anillo de 5 6 ó 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxígeno y azufre, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo,

con tal que

1) X-$R_1$ es distinto de hidrógeno y metilo

2) cuando $R_9$ y $R_{10}$ son sustituyentes del anillo A son distintos de mono- y di metoxilo

3) cuando $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =$CHR_{11}$ o =O en el que $R_{11}$ es -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) -X-$R_1$ es distinto de alquilo ($C_1$ $C_4$)

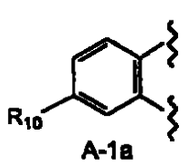
4) cuando $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =O y $R_9$ es hidrógeno del anillo A o cuando $R_2$ es hidroxilo, $R_3$ es hidrógeno y $R_9$ es hidrógeno del anillo A, $R_{10}$ es distinto de -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) y -O-$CH_2$-fenilo en la posición 2 del anillo A,

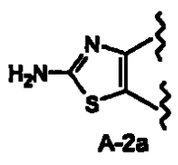
5) cuando X-$R_1$ es alquilo ($C_1$-$C_4$), alquenilo ($C_2$-$C_4$) o alquinilo ($C_2$-$C_4$), $R_9$ y $R_{10}$ son distintos de monohidroxilo y =O, incluyendo la forma diólica de los mismos cuando se consideran conjuntamente, y

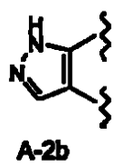
6) cuando X está ausente $R_1$ es distinto de un resto que contiene un heteroátomo, seleccionado entre N, O y S directamente unido a la juntura del anillo B y el anillo C

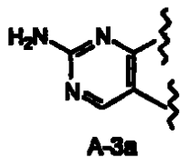
Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula I isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos en los que el anillo A es seleccionado del grupo que consiste en

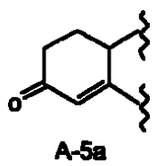
Esther Conzulez Ga cia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma ingles

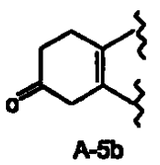

A-1a

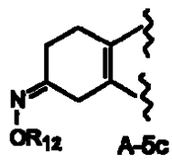

A-2a

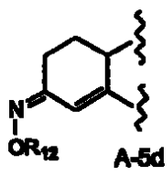

A-2b


A-3a


A-5a


A-5b


A-5c


A-5d

D es $CR_7$ $CR_7R_{16}$ u O

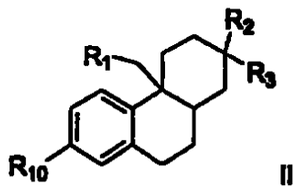
E es C $CR_6$ o N

F es $CR_4$ $CR_4R_5$ u O y

X es $CH_2$-

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula I isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que D es $CH_2$, E es CH F es $CH_2$ $R_8$ es -H $R_9$ es -H del anillo C m es 2 $R_{14}$ es H, $R_{15}$ es -H, y el anillo A es el resto de Fórmula A-1a

Más particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula II


II

isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que $R_2$ es a) -OH o b) -O-$CH_2$-het

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -$CF_3$, -CN, cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) fenilo y $N_3$, b) -C≡C- sustituido con 1 de lo siguiente alquilo ($C_1$-$C_5$), -Cl -$CF_3$, -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -fenilo, y -bencilo, c) -$CH_2$OH, d) $CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmen-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

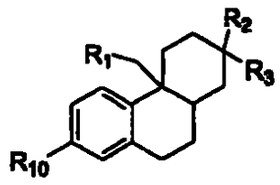
te reemplazado por 1 átomo de oxígeno e) $CH_2O$-alquenilo ($C_2$-$C_5$), f) $CH_2O$-alquinilo ($C_2$-$C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno, g) $-CH_2OR_y$, h) -CN o i) $-CF_3$

$R_y$ es a) -alquil ($C_1$-$C_3$)-$CF_3$, b) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) c) -fenilo, o d) bencilo

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) 1,3-dioxolan-4-ilo o b) $=NOR_{11}$ y

$R_{11}$ es a) -H b) -alquilo ($C_1$-$C_5$) c) -cicloalquilo ($C_3$- -$C_6$), d) -fenilo o e) -bencilo

Además más particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula II




II

isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que $R_1$ es a) alquilo ($C_1$-$C_4$) b) -alquenilo ($C_2$-$C_4$) c) -fenilo sustituido con 0 o 1 de lo siguiente -OH, $NR_{12}R_{13}$, -N-$R_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), -CN, -Z-het, -O alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, $NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, $NR_{12}$-$SO_2$-het -O-C(O)-alquilo ($C_1$ $C_4$), y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), d) -O-fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, o e) -CH=CH-fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente Z-$NR_{12}R_{13}$ y C(O)$NR_{12}R_{13}$

Z es independientemente, en cada caso, -alquilo ($C_0$-$C_2$),

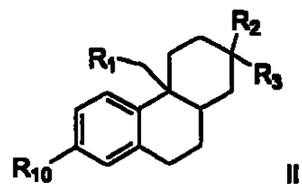
$R_{10}$ es a) -CH(OH)-alquilo ($C_1$-$C_5$), b) -CN, c) -OH, d) -het, e) -C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), f) C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH--Z-het, h) -O-alquil ($C_0$-$C_2$)-het, i) O Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, j) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het o k) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$) $NR_{12}R_{13}$, y

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H o b) -alquilo ($C_1$-$C_4$),

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S.L.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma ingles

No obstante, aun más particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula II



II

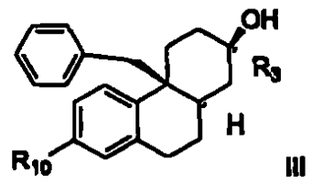
isomeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ o c) -fenilo

$R_2$ es OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$ c) C≡C Cl d) C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es -OH

Muy particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III

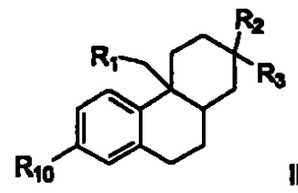


III

profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos en los que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron inmediatamente antes

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interp ete Jurado del idioma Ingles



II

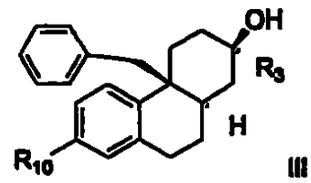
isomeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$) b) -$CH_2$-CH=$CH_2$, o c) -fenilo,

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) alquilo ($C_1$ $C_5$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $CF_3$

$R_{10}$ es CN

Muy particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III



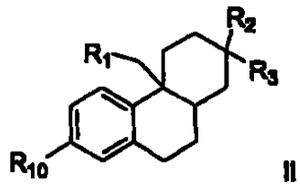
III

profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos,

en los que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron inmediatamente antes Preferiblemente proporciona un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$, y $R_{10}$ es CN un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$, y $R_{10}$ es -CN, un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CF_3$, y $R_{10}$ es -CN, y un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es -$CH_2CH_2CF_3$, y $R_{10}$ es -CN, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II

Esther C
a/c Eliza
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés



II

isomeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) -$CH_2$-CH=$CH_2$, o c) -fenilo

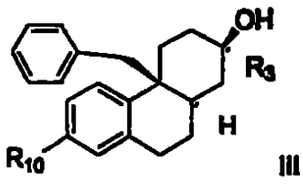
$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$ c) C≡C-Cl d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $CF_3$

$R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo, d) morfolinilo y e) oxadiazolilo, y

Z es alquilo ($C_0$-$C_2$)

Muy particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III



III

profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos,

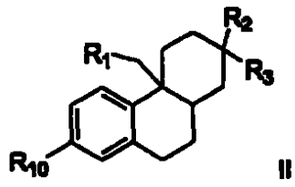
en los que $R_3$ es a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡-$CH_3$ e) C≡C-Cl o f) -$CF_3$, y

$R_{10}$ es como se definió inmediatamente antes Preferiblemente, proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como los siguientes un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(4-piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que

Esther C ... C...
a/c Elzaco u S /
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 94 00 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

$R_3$ es $C\equiv C\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O) NH-$CH_2$-(2-piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(3-piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\text{-}CH_3$, y $R_{10}$ es -C(O)-NH-(2-pirazinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil 3 piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\text{-}CH_3$, y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-piridinilo) un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\text{-}CF_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$ (2 metil-3 piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CH_3$, y $R_{10}$ es C(O)-NH-(3-piridinilo), y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $CF_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo)

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II




II

isomeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) $-CH_2\text{-}CH=CH_2$, o c) fenilo

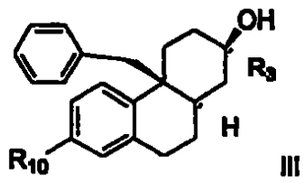
$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$ $C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) $-C\equiv C\text{-}CH_3$, c) $C\equiv C$-Cl d) $-C\equiv C\text{-}CF_3$, e) $-CH_2O$-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $-CF_3$ y

$R_{10}$ es -O-alquil ($C_1$-$C_2$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo, d) morfolinilo y e) oxadiazolilo

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III

Esther Cc--
c/c Elzcbu
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma ingles



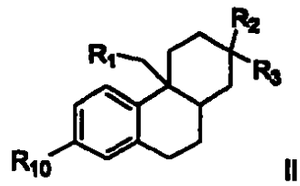
III

profarmacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos

en los que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ o f) $CF_3$,

$R_{10}$ es -O-alquil $(C_1-C_2)$-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) 2 piridinilo, b) 3-piridinilo, c) 4-piridinilo, d) 2-metil-3-piridinilo y e) pirazinilo Preferiblemente proporciona un compuesto de Fórmula III y sales farmaceuticamente aceptables del mismo como los siguientes un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C-CH_3$ y $R_{10}$ es $-O-CH_2$-(4-piridinilo) un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es $C\equiv C-CH_3$, y $R_{10}$ es $-O-CH_2$-(2-piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2-CF_3$ y $R_{10}$ es $O-CH_2$-(3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2-CF_3$ y $R_{10}$ es $-O-CH_2$ (2-metil-3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2-CF_3$ y $R_{10}$ es $-O-CH_2$-(2 piridinilo), y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $CF_3$ y $R_{10}$ es $O-CH_2$-(2-metil-3-piridinilo)

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II



II

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos, en los que $R_1$ es a) -alquilo $(C_2-C_4)$ b) $-CH_2-CH=CH_2$ o c) -fenilo

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo $(C_1-C_4)$ sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) $-C\equiv C-CH_3$,

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
In correcto Jumdo del id oma ingles

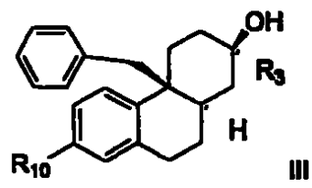
c) $C\equiv C\text{-}Cl$ d) $-C\equiv C\text{-}CF_3$ e) $-CH_2O$-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $-CF_3$

$R_{10}$ es a) -O Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$-$C_2$)]$_2$, b) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, o c) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, 2) pirimidinilo, 3) pirazinilo 4) morfolinilo 5) pirrolidinilo, 6) imidazolilo y 7) oxadiazolilo,

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H o b) -alquilo ($C_1$-$C_2$), o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar pirrolidinilo,

Z es alquilo ($C_0$-$C_1$)

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III




III

profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos

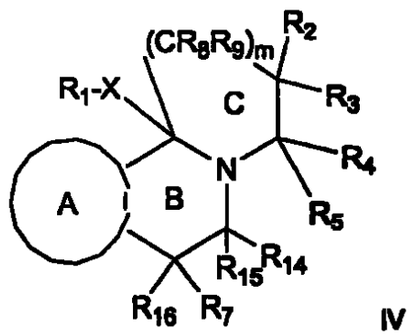
en los que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$ c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C\text{-}Cl$ o f) $CF_3$

$R_{10}$ es a) -O-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$-$C_2$)]$_2$ b) -O-C(O)-$N(CH_3)_2$ c) -O-C(O)-(1-pirrolidinilo) o d) -O-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2-piridinilo, 2) 3-piridinilo, 3) 4-piridinilo 4) 2-metil-3-piridinilo 5) pirazinilo, 6) morfolinilo, 7) pirrolidinilo, y 8) imidazolilo Preferiblemente, proporciona un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\ CH_3$, y $R_{10}$ es O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(1-pirrolidinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C-CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C-CH_3$, y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$CH_2$-2 piridilo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C-CH_3$, y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$CH_2$-4-piridilo, y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C-CH_3$ y $R_{10}$ es O-C(O)-NH-$CH_2$-3-piridilo y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

El presente invento proporciona también

compuestos de Fórmula IV



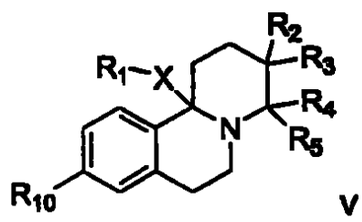

IV

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos, en los que las variables son como las anteriormente definidas para la Fórmula I

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula V isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isomeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos,

en los que $R_8$ es -H $R_9$ es -H del anillo C, m es 2, $R_7$ es -H, $R_{14}$ es -H, $R_{15}$ es H $R_{16}$ es H, y el anillo A es el resto de Fórmula A-1a

Aun más particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Formula V




V

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos, en los que X es $-CH_2-$

$R_1$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) b) -alquenilo ($C_2$-$C_4$), c) -fenilo sustituido con

Sihel Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

0 ó 1 de lo siguiente -OH $-NR_{12}R_{13}$ $-NR_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) -CN, -Z-het O alquil ($C_1$ $C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ $-NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, $NR_{12}$ $SO_2$ het O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), d) -O-fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$, o e) -CH=CH-fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y C(O)$NR_{12}R_{13}$

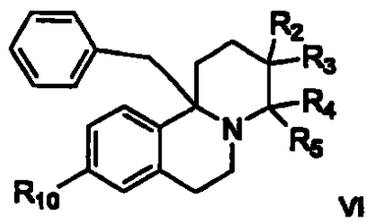
Z es independientemente en cada caso, alquilo ($C_0$-$C_2$),

cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente para formar =O,

$R_{10}$ es a) -CH(OH)-alquilo ($C_1$-$C_5$) b) -CN c) -OH, d) -het, e) -C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH-Z-het h) -O-alquil ($C_0$-$C_2$)-het, i) O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, o j) O-Z C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het,

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente para cada caso a) H o b) -alquilo ($C_1$ $C_4$)

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula VI




VI

isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos, en los que $R_2$ es a) C(O)OH, b) $C(O)OCH_3$, c) $-C(O)OCH_2CH_3$ o d) $-CH_2OH$,

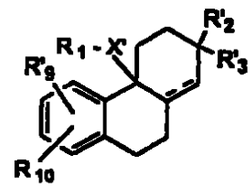
$R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$ c) $-CH_3$ o d) $-CF_3$,

cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente para formar =O, y

$R_{10}$ es a) -OH, b) -O-alquil ($C_0$-$C_3$)-fenilo o c) -O-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) 2-piridinilo, b) 3-piridilo, c) 4-piridilo d) 2-metil-3-piridilo, y e) pirazinilo

El presente invento proporciona también compuestos de Fórmula VII

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



VII

5

(isomeros de los mismos

en los que -- es un enlace opcional

X es $-CH_2-$

10 $R_1$ es fenilo sustituido con 0, 1 ó 2 $R'_x$

$R_2$ es -OH,

$R_3$ es a) alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con 0 ó 1 $R'_y$, o b) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $R_y$

$R_y$ es $-CF_3$

15 o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_9$ es -H

$R_{10}$ es a) -halo b) C(O)OH, c) -C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, e) -CN, f) -OH, o g) -O-alquilo ($C_1$-$C_3$),

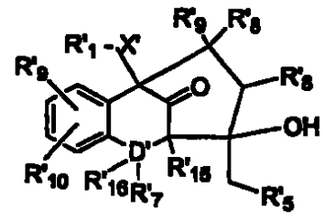
$R_x$ es a) halo, b) -OH c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -CN e) $-CF_3$ f) -alquil ($C_0$-

20 $C_6$) $NR_{12}R'_{13}$ g) C(O)-$NR'_{12}R_{13}$, h) $-NR'_{12}-SO_2R'_{13}$, i) $-NR'_{12}-C(O)-R'_{13}$, j) $SO_2R_{12}$, o k) $-SO_2-NR_{12}R'_{13}$

cada uno de $R'_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso, a) -H, o b) alquilo ($C_1$ $C_6$)

El presente invento proporciona también compuestos de Fórmula VIII

25



30 VIII

(isómeros de los mismos

en los que D es C,

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

X' es $-CH_2-$

$R_1$ es fenilo sustituido con de 0 a 2 $R'_x$

$R'_5$, $R_7$, $R_8$, $R'_9$, $R'_{15}$ y $R_{16}$ son independientemente, para cada caso, a) H b) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$), c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), o d) halo

$R_{10}$ es a) -halo b) -CN, c) -OH, d) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, e) -C(O)-$NR_{12}$-Z'-het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$, f) -C(O)-$NR'_{12}$-Z'-arilo en el que arilo está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$, g) -O-alquil ($C_0$-$C_6$)-het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$ o h) -O-alquil ($C_0$-$C_6$)-arilo en el que arilo está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$

Z es a) -alquilo ($C_0$-$C_6$), b) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), o c) -alquinilo ($C_2$-$C_6$),

$R_x$ es a) halo b) -OH c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -CN, e) $-CF_3$, f) -alquil ($C_0$-$C_6$) $NR_{12}R'_{13}$ g) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$ h) -$NR'_{12}$-$SO_2R'_{13}$, i) -$NR'_{12}$-C(O)-$R'_{13}$, j) $SO_2R_{12}$, o k) $-SO_2$ $NR_{12}R'_{13}$

cada uno de $R_{12}$ y $R'_{13}$ es independientemente para cada caso, a) -H, o b) -alquilo ($C_1$-$C_6$)

arilo es fenilo, y

het es un anillo de 5 6 ó 7 miembros, saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre

El presente invento proporciona métodos para tratar la obesidad en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco Más particularmente, el presente invento proporciona dichos métodos en que el animal mamífero es un hombre o una mujer

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isomero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad que comprenden una cantidad, para tratar la obesidad, de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto,

Isabel González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

isomero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composicion que comprende

un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco,

un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista $\beta$3, un agente tiromimético, un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente, proporciona dichas composiciones en que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

Además, el presente invento proporciona métodos para tratar la obesidad, que comprenden administrar a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y

un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta_3$, un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY, y

en los que las cantidades de los compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico Más particularmente, proporciona dichos métodos en los que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

El presente invento proporciona también conjuntos que comprenden

a) un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria

b) un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta_3$, un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3814

antagonista de NPY y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria y

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en los que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

Además el presente invento proporciona métodos para inducir una pérdida de peso en un animal mamífero, que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para inducir una pérdida de peso que comprenden una cantidad, para conseguir una pérdida de peso de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

Otro aspecto del presente invento proporciona métodos para tratar la diabetes en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes, que comprenden una cantidad, para tratar la diabetes, de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

Además, el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isomero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco,

un segundo compuesto, segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa un inhibidor de sorbitol deshidroge-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

nasa insulina troglitazona, sulfonilureas, glipizida, gliburida o clorpropamida, y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente, el presente invento proporciona dichas composiciones farmacéuticas de combinación en que el inhibidor de aldosa reductasa es ácido 1-ftalazinaacético 3,4-dihidro-4-oxo-3 [(5 trifluorometil 2-benzotiazolil)metil]- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

El presente invento proporciona también métodos para tratar la diabetes, que comprenden administrar a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

un segundo compuesto segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa insulina troglitazona, sulfonilureas, glipizida gliburida o clorpropamida, y

en los que las cantidades de los compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

En otro aspecto, el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden

cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, y

un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide un fármaco colinomimético, un fármaco antiparkinsoniano, un fármaco ansiolitico, un fármaco antidepresivo y un fármaco antisicótico, y

un vehiculo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente, proporciona dichas composiciones en que el fármaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L-dopa, bromocriptina y selegilina Más particularmente, proporciona dichas composiciones en que el fármaco ansiolítico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina, valium y librium Más particularmente, proporciona dichas composiciones en que el fármaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina, hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina Más particularmente, proporciona dichas composiciones en que el fármaco antisicótico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

El presente invento proporciona también conjuntos que comprenden

a) un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria

b) un segundo compuesto, segundo compuesto que es seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide, un fármaco colinomimético un fármaco antiparkinsoniano un fármaco ansiolítico, un fármaco antidepresivo y un fármaco antisicótico y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria, y

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en los que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el fármaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L-dopa bromocriptina y selegilina Más particularmente, proporciona dichos conjuntos en que el farmaco ansiolítico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina, valium y librium Más particularmente, proporciona dichos conjuntos en que el fármaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina, hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina Más particularmente, proporciona dichos conjuntos en que el fármaco antisicótico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar la ansiedad en un animal mamífero, que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la ansiedad, que comprenden una cantidad, para tratar la ansiedad, de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar la depresión en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la depresion que comprenden una cantidad para tratar la depresión, de un compuesto de Formula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto, el presente invento proporciona métodos para tratar la neurodegeneración en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la neurodegeneración que comprenden una cantidad para tratar la neurodegeneración, de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otros aspectos, el presente invento proporciona los métodos siguientes métodos para afectar a la actividad del receptor glucocorticoide, que comprenden administrar a un animal mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isomero o profármaco, métodos para modular un proceso mediado por el receptor glucocorticoide que comprenden administrar a un animal mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, métodos para tratar a un animal mamífero que requiere una terapia relativa al receptor glucocorticoide, que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador del receptor glucocorticoide, de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

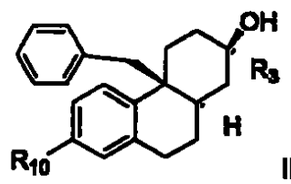
En otro aspecto, el presente invento proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero, que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Más particularmente, proporciona dichos métodos en que el animal mamífero es un hombre o una mujer

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, que comprenden una cantidad, para tratar la inflamación de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero unas cantidades terapéuticamente eficaces de un modulador del receptor glucocorticoide y de un agonista del receptor glucocorticoide Más particularmente proporciona dichos métodos que comprenden además reducir los indeseables efectos secundarios de dicho tratamiento Además, proporciona dichos métodos en que la enfermedad inflamatoria es seleccionada del grupo que consiste en artritis asma, rinitis e inmunomodulación Más particularmente, proporciona dichos métodos en que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco Además más particularmente, proporciona dichos métodos en que el agonista del receptor glucocorticoide es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prednisona prednilideno, prednisolona, cortisona, dexametasona e hidrocortisona

El presente invento proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

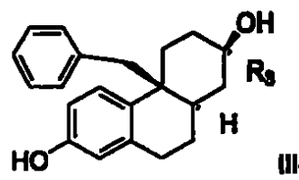
Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés



III

en que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$ b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ o f) $CF_3$ y $R_{10}$ es $O-CH_2$-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo

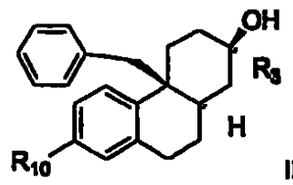
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-A



III-A

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de la ambiental a 200°C, y luego con un compuesto de Fórmula $R_{10}$-$X_1$ en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente y $X_1$ es halo mesilato o tosilato Más particularmente proporciona este procedimiento en el que la base es NaH, t-butóxido o $Et_3N$ y el disolvente es DMF o THF

El presente invento proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

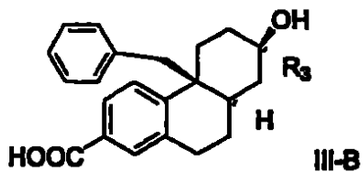


III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C$ Cl o f) $CF_3$ $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es -alquilo ($C_0$-$C_1$)

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

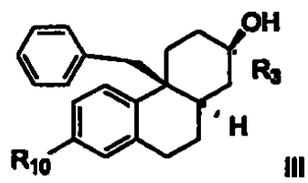
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-B




III-B

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente con un reactivo de copulación y un compuesto de fórmula $NH_2$-Z-het o una sal del mismo, siendo -Z y het como se definieron anteriormente en un disolvente aprótico a una temperatura de 0°C a 100°C Más particularmente, proporciona este procedimiento en el que el reactivo de copulación es seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt)

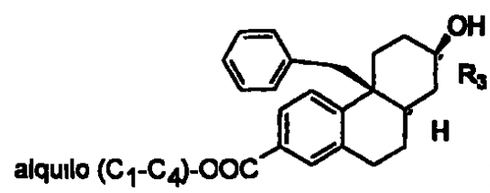
Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$, $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo y Z es -alquilo ($C_0$-$C_1$),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-C

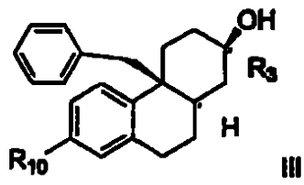



III-C

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente con un compuesto de trialquil ($C_1$-$C_4$)-aluminio y un compuesto de fórmula $NH_2$-Z-het en el que -Z y het son como se definieron anteriormente en un disolvente a una temperatura de 0°C a 40°C Más particularmente, proporciona este procedimiento en el que el compuesto de trialquil ($C_1$ $C_4$) aluminio es $Al(CH_3)_3$ y el disolvente es cloruro de metileno

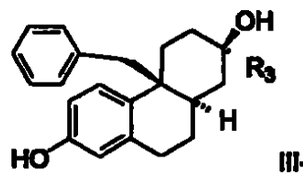
Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl o f) -$CF_3$, y $R_{10}$ es a) -O-C(O)-$N(CH_3)_2$, b) -O-C(O)-(1-pirrolidinilo), o c) O-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2-piridinilo 2) 3-piridinilo, 3) 4-piridinilo 4) 2-metil-3-piridinilo, 5) pirazinilo 6) morfolinilo, 7) pirrolidinilo, y 8) imidazolilo

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-A



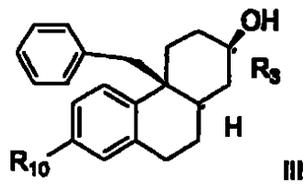

III-A

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con fosgeno o trifosgeno en un disolvente aprótico y luego con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en $NH(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo y $NH_2$-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es como se definió anteriormente, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental Más particularmente proporciona este procedimiento en el que el disolvente es tolueno

Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar

Esther González García
o/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

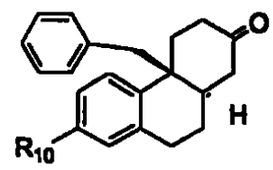
un compuesto de Fórmula III



III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2\ CH_3$ c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$, y $R_{10}$ es -O-alquil $(C_1-C_2)$-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo

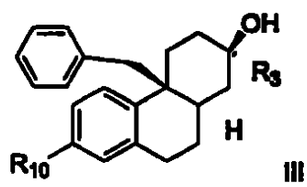
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D



III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con un $R_3$-metal seleccionado del grupo que consiste en $R_3Li$ $R_3MgBr$ y $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es como se definió anteriormente en un disolvente aprótico a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

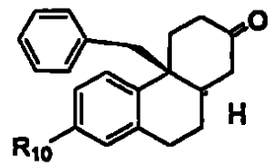


III

en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es -O-alquil $(C_1-C_2)$-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo,

que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D

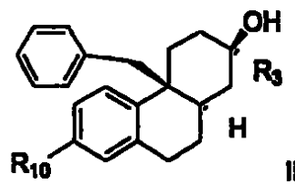
Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés



III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con trimetilsilil-$CF_3$ en presencia de fluoruro de terc-butilamonio o fluoruro de cesio en un disolvente protico y b) hidrolizar el producto intermedio resultante con fluoruro de terc-butilamonio o ácido clorhídrico

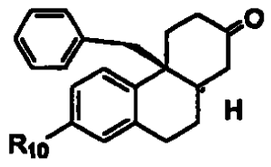
El presente invento proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III



III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C$ Cl o f) $-CF_3$ $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es independientemente, para cada caso -alquilo ($C_0$-$C_2$),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D



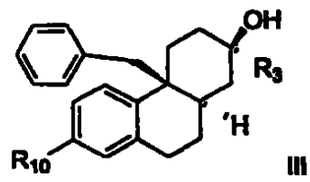
III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con un $R_3$-metal seleccionado del grupo que consiste en $R_3Li$, $R_3MgBr$ y $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es como se definió anteriormente en un disolvente aprótico a una temperatura de

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

78°C a la temperatura ambiental

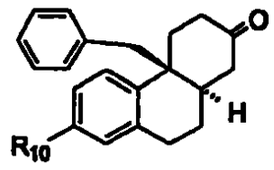
Finalmente el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$ $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo y e) oxadiazolilo y Z es independientemente, para cada caso -alquilo ($C_0$-$C_2$)

que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D




III-D

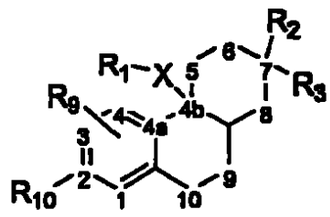
en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con trimetilsilil-$CF_3$ en presencia de fluoruro de terc-butilamonio o fluoruro de cesio en un disolvente prótico y b) hidrolizar el producto intermedio resultante con fluoruro de terc-butilamonio o ácido clorhídrico

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

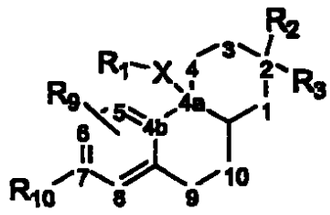
## DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos del presente invento son nombrados de acuerdo con el sistema de nomenclatura de IUPAC o CAS

En un modo de nombrar los compuestos del presente invento, los átomos de carbono del anillo pueden ser numerados de la manera mostrada en la estructura simplificada siguiente



Alternativamente, en otro modo de nombrar los compuestos del presente invento los átomos de carbono del anillo pueden ser numerados de la manera mostrada en la estructura simplificada siguiente



El contenido de átomos de carbono de diferentes restos hidrocarbonados es indicado mediante un sufijo que designa los numeros mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto es decir el sufijo $C_i$-$C_j$ indica un resto con un número de atomos de carbono que va del numero entero "i" al número entero "j", inclusive De este modo por ejemplo alquilo $C_1$-$C_3$ se refiere a un alquilo de uno a tres átomos de carbono inclusive, o metilo, etilo propilo e isopropilo, y todas las formas isómeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Son ejemplos de un alquilo de uno a nueve átomos de carbono, inclusive metilo etilo propilo butilo, pentilo, hexilo heptilo, octilo y nonilo, y todas las formas isomeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Son ejemplos de un alquenilo de dos a cinco átomos de carbono, inclusive

Esther González Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

etenilo propenilo butenilo pentenilo y todas las formas isómeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Son ejemplos de un alquinilo de dos a cinco átomos de carbono, inclusive etinilo propinilo butinilo, pentinilo y todas las formas isómeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Los términos "cicloalquilo" "cicloalquenilo" y "cicloalquinilo" se refieren a formas cíclicas de alquilo alquenilo y alquinilo, respectivamente Ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo son grupos cicloalquilo ($C_3$-$C_8$) ejemplares

El término "halo" incluye cloro bromo, yodo y fluoro

El término "arilo se refiere a un anillo aromático de seis miembros opcionalmente sustituido, incluyendo anillos poliaromáticos Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo y bifenilo

El término het" se refiere a un anillo heterocíclico de 5 6 ó 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado, y opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro anillo heterociclico, y el átomo de nitrógeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N-óxido, y sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientes

En los párrafos siguientes se describen anillos ejemplares para las descripciones anulares genéricas aqui contenidas

Furilo tienilo 2H-pirrolilo 3H-pirrolilo, pirrolilo 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1 3-dioxolanilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo imidazolidinilo pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo 1 2-ditiolilo, 1 3-ditiolilo 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2 3-oxadiazolilo 1 2,4-oxadiazolilo 1,2 5 oxadiazolilo 1,3,4-oxadiazolilo 1 2 3-triazolilo 1 2,4-triazolilo, 1 3 4 tiadiazolilo, 1 2 3 4-oxatriazolilo, 1,2 3,5 oxatriazolilo 3H-1 2,3-dioxazolilo, 1 2 4 dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo son anillos ejemplares de cinco miembros

2H-piranilo, 4H-piranilo, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1 4-dioxanilo morfolinilo 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo piperazinilo, 1 3,5-triazinilo 1 2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritianilo, 4H 1 2 oxazinilo 2H-1 3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

2H 1 2 oxazinilo 4H-1 4-oxazinilo, 1,2 5-oxatiazinilo 1 4-oxazinilo o-isoxazinilo p-isoxazinilo 1 2 5-oxatiazinilo 1 2,6-oxatiazinilo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo son anillos ejemplares de seis miembros

Azepinilo oxepinilo tiepinilo y 1,2,4-diazepinilo son anillos ejemplares de siete miembros

Ciclooctilo cicloocteniło y cicloctadienilo son anillos ejemplares de ocho miembros

Indolizinilo indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-isoindolilo indolinilo ciclopenta(b)piridinilo, pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzo(b)-tienilo benzo(c)tienilo, 1H-indazolilo, indoxazinilo benzoxazolilo, antranililo, benzimidazolilo benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, cinnolinilo ftalazinilo quinazolinilo quinoxalinilo 1 8-naftiridinilo, pteridinilo, indenilo, isoindenilo naftilo tetralinilo, decalinilo 2H-1-benzopiranilo pirido(3,4-b)-piridinilo, pirido(3 2-b) piridinilo pirido(4 3-b)-piridinilo 2H-1 3-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazinilo, 1H 2 3-benzoxazinilo 4H-3,1-benzoxazinilo, 2H-1,2-benzoxazinilo y 4H 1 4-benzoxazinilo son anillos bicíclicos ejemplares que consisten en combinaciones de dos anillos fusionados de cinco o seis miembros, parcialmente saturados totalmente saturados o totalmente insaturados considerados independientemente que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno

Como se usa aquí, con la expresión "animales mamíferos" se quiere hacer referencia a todos los animales mamíferos, incluyendo, por ejemplo, primates tales como seres humanos y monos Conejos perros, gatos, ganado vacuno, cabras, ganado ovino y caballos son ejemplos de otros animales mamíferos aquí incluidos

Como se usa aqui, el término "tratar o "tratamiento" incluye los tratamientos preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo

Por farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el vehículo, el agente diluyente el excipiente y/o la sal deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser deletéreos para el receptor de ésta

El término profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que, tras la administración liberan el fármaco *in vivo* por medio de algun proceso químico o fisiológico (por ejemplo un profármaco que es llevado al pH fisiologico o es sometido a una acción enzimática se convierte en la forma "fármaco" deseada) Los profármacos ejemplares que tras una escisión liberan el correspon-

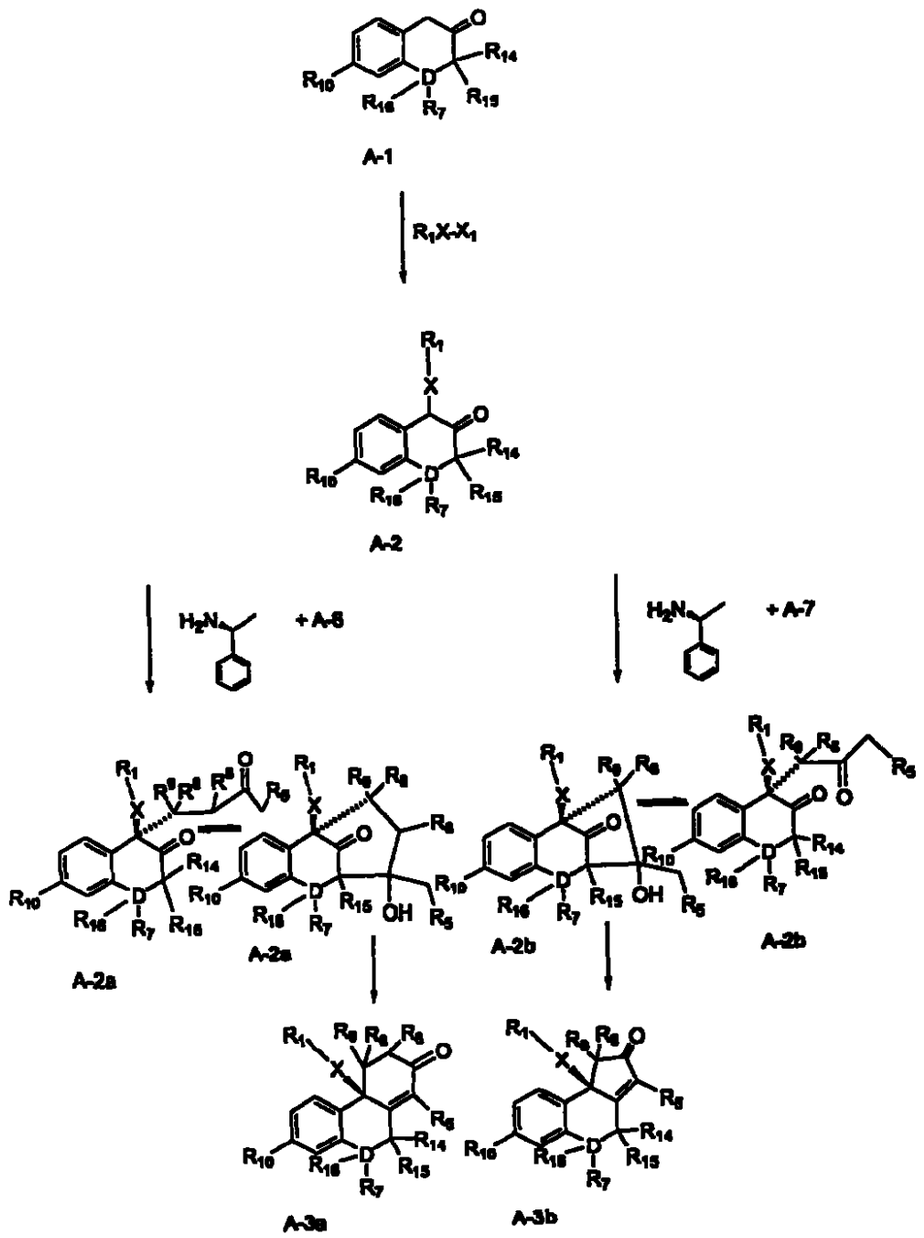
Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

diente ácido libre y los restos de los compuestos de Fórmula I que forman ésteres hidrolizables incluyen pero no se limitan a los que tienen un grupo carboxilo cuyo hidrógeno libre está sustituido por alquilo ($C_1$-$C_4$), alcanoil ($C_2$-$C_7$)-oximetilo 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1 (alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-[N-(alcoxicarbonil)amino]etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo di-N,N-alquil ($C_1$-$C_2$)-amino-alquilo ($C_2$-$C_3$) (tal como $\beta$-dimetilaminoetilo) carbamoil-alquilo ($C_1$-$C_2$) N N-dialquil ($C_1$-$C_2$)-carbamoil--alquilo ($C_1$-$C_2$) y piperidino- pirrolidino- y morfolino-alquilo ($C_2$-$C_3$)

Los compuestos de Fórmula I del presente invento se preparan del modo descrito en los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos siguientes, o se preparan mediante métodos análogos a los anteriores, que son muy conocidos y fácilmente asequibles a la luz de esta descripción por quien tiene una experiencia normal En cada uno de los esquemas, los grupos R (por ejemplo, $R_1$, $R_2$, etc ) corresponden a los indicados en el Sumario anterior Además, la variable n se define como un valor de 0 a 6 Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que otras funciones aquí descritas en las posiciones indicadas de los compuestos de Fórmula I también comprenden posibles sustituyentes para las posiciones análogas de las estructuras presentes en los esquemas

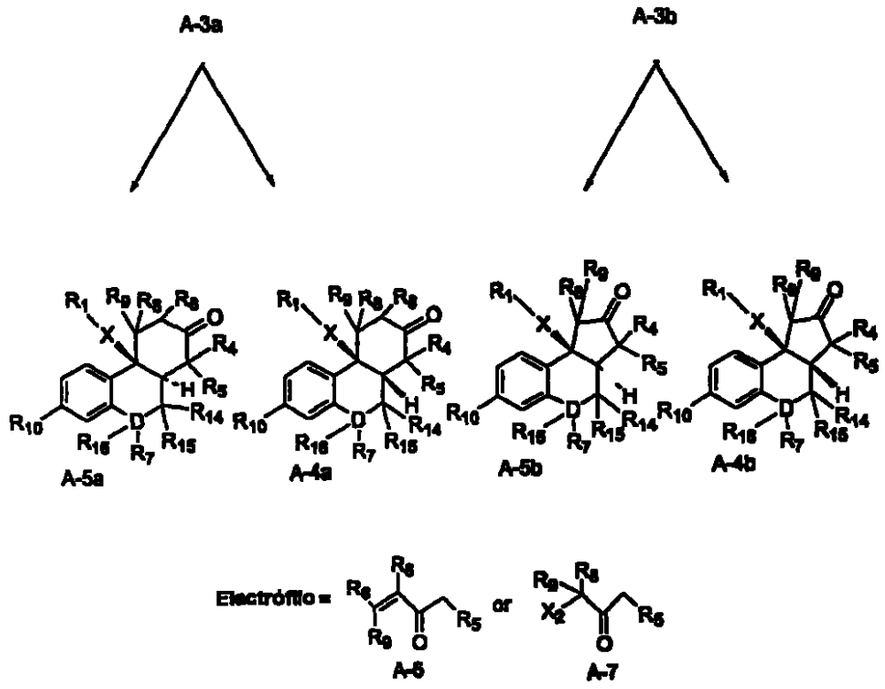
Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema A-1



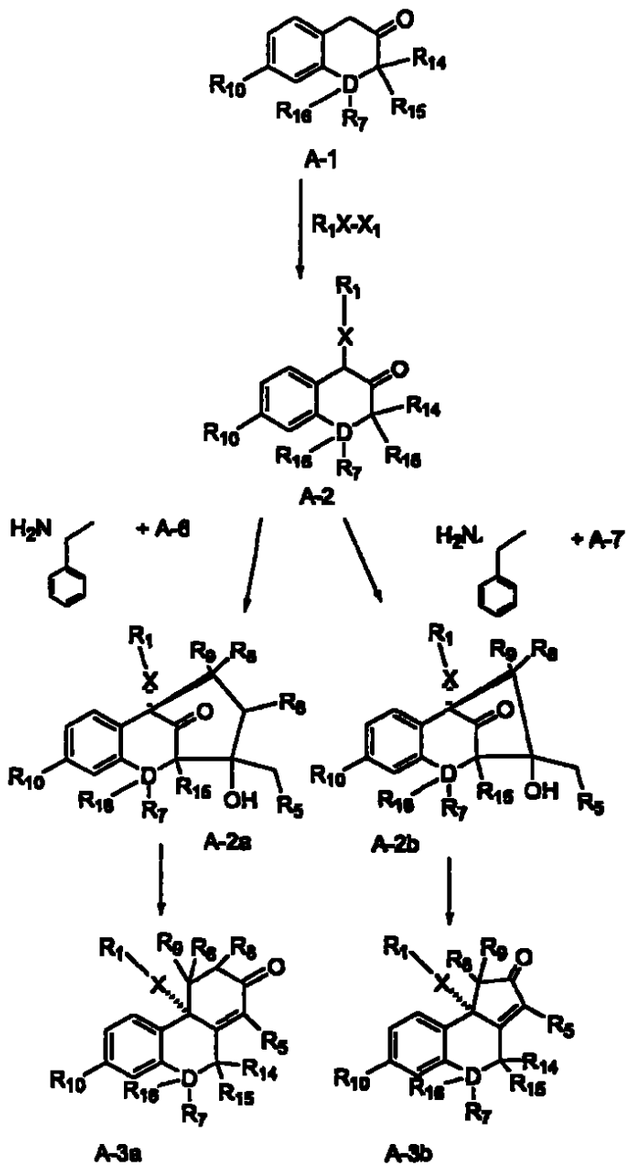

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema A-1 (continuación)



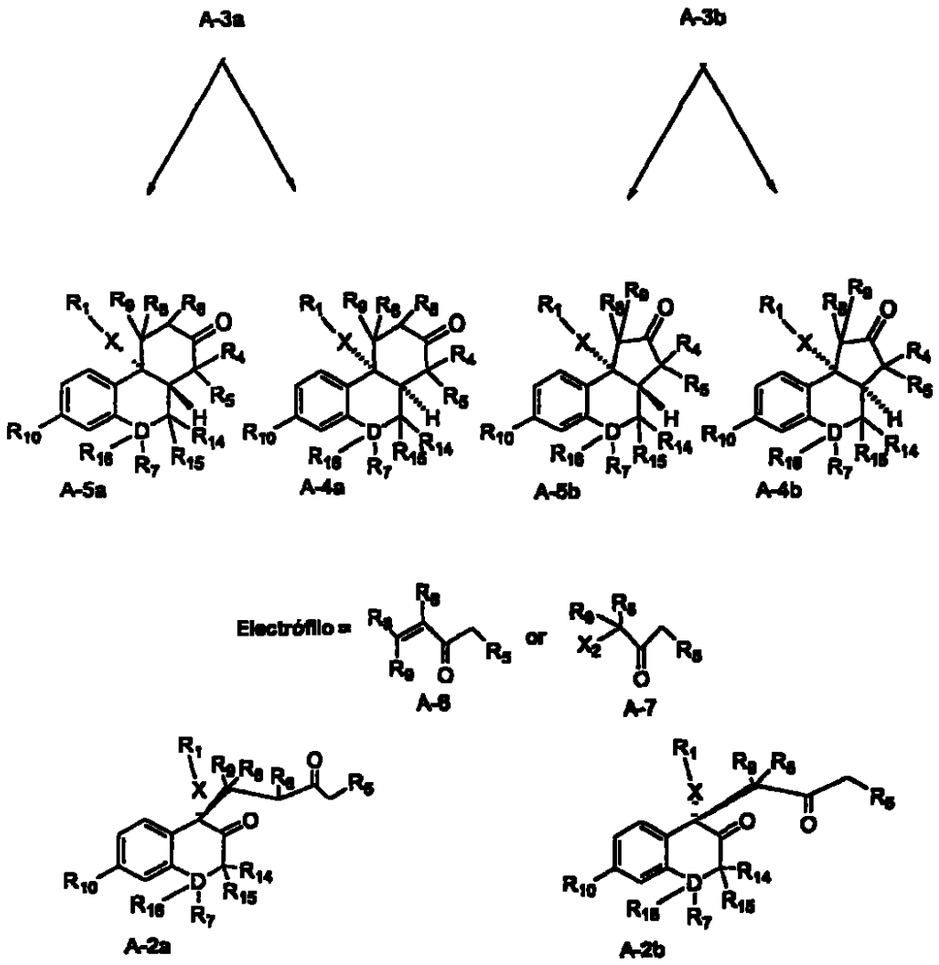

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Esquema A-2



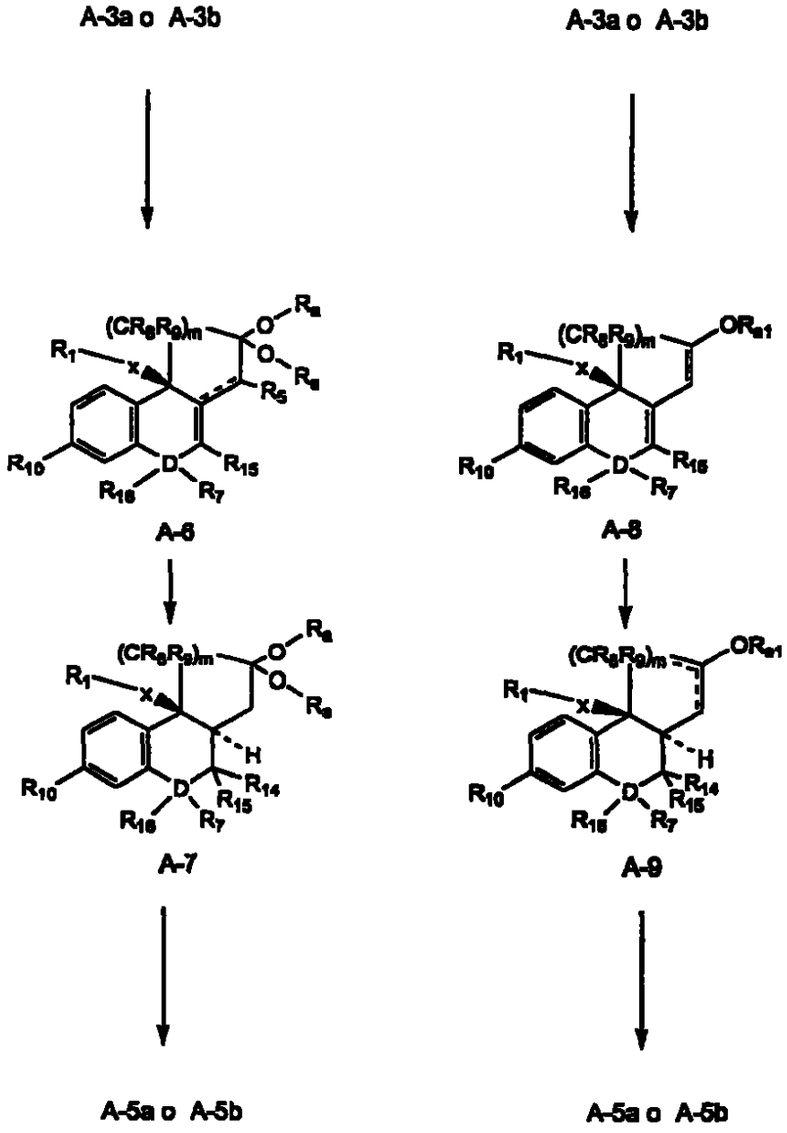

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema A-2 (continuación)




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema A-3




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquemas A-1, A-2 y A-3

El compuesto de Fórmula A-1 (preparado del modo descrito en Org Syn 1 971 51 109-112) (en el que D es metileno carbono sustituido oxígeno, azufre o nitrógeno opcionalmente protegido, $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior) es hecho reaccionar con una base que contiene nitrógeno tal como pirrolidina, piperidina o morfolina, a una temperatura de reflujo en un disolvente aprótico tal como tolueno, benceno diclorometano o dioxano, y luego es hecho reaccionar con el agente alquilante de fórmula $R_1X$-$X_1$, en el que $R_1X$ es una cadena alquílica ($C_2$-$C_4$) lineal o un grupo isopropilo, t-butilo o bencilo o es como se describió en el Sumario anterior, y $X_1$ es un grupo lábil (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A, Capítulo 5 6 para los ejemplos), en dioxano metanol etanol, isopropanol, DMF, DMSO o THF para obtener el compuesto de Fórmula A-2 Los agentes alquilantes típicos son haluros primarios, secundarios bencílicos o alílicos y, preferiblemente son bromuros de alquilo o yoduros de alquilo

Alternativamente, el compuesto de Fórmula A-1 es convertido en su anión con una base fuerte tal como hidruro sódico metóxido sódico, diisopropilamiduro de litio bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro potásico, t-butóxido potasico u otros en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) Esta reacción es llevada a cabo a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental dependiendo de la naturaleza de la base usada El anión resultante es alquilado con el apropiado agente alquilante de fórmula $R_1X$-$X_1$, como el definido previamente para obtener el compuesto de Fórmula A-2

Alternativamente, el compuesto de Fórmula A-1 es hecho reaccionar con $R_1X$-CHO y una base tal como pirrolidina, o un ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como tolueno benceno metanol o etanol El producto intermedio así obtenido es luego hidrogenado utilizando un catalizador de paladio sobre carbono u otros diferentes reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre oxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, EE UU 1 985, Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1, páginas 1-45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry, Capítulo 3, páginas 111-145), para obtener el compuesto de Fórmula A-2 Alternativamente, el producto intermedio es hecho

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810

reaccionar con un reactivo metálico reductor tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periódica) o alcalinotérreo (grupo IIA de la tabla periódica), incluyendo Li, Na y Ca y una amina tal como $NH_3$ o etilendiamina, en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Fórmula A-2

El compuesto de Fórmula A-2 es hecho reaccionar con (R)-(+)-α-metilbencilamina (como se muestra en el Esquema A-2) o (S)-(-)-α-metilbencilamina (como se muestra en el Esquema A-1) y un electrófilo de fórmula A-6 (para formar un anillo de 6 miembros) o un electrófilo de fórmula A-7 (para formar un anillo de 5 miembros) en los que $R_5$ $R_8$ y $R_9$ son como se definieron anteriormente en el Sumario y $X_2$ es un grupo lábil que es típicamente un halógeno tal como bromuro (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry Parte A Capítulo 5 6 para los ejemplos), en un disolvente aprótico tal como tolueno para obtener los productos intermedios con sustitución C2-S o C2 R de fórmula A-2a (que formarán un anillo de seis miembros) y de fórmula A-2b (que formarán un anillo de cinco miembros) como se muestra en los Esquemas A 1 y A-2 Como se ilustra en los esquemas estos productos intermedios de fórmulas A-2a y A-2b pueden ser de anillo cerrado o anillo abierto

Alternativamente el compuesto de Fórmula A-2 es hecho reaccionar con un electrófilo de fórmula A-6 (para formar un anillo de 6 miembros) o con un electrófilo de fórmula A-7 (para formar un anillo de 5 miembros) y una base, tal como metóxido sódico o KOH, en un disolvente, tal como metanol, para obtener una mezcla racémica de los productos intermedios de fórmula A-2a de los Esquemas A-1 y A-2 (que formarán un anillo de seis miembros) o para obtener una mezcla racémica de los productos intermedios de fórmula A-2b de los Esquemas A-1 y A-2 (que formarán un anillo de cinco miembros) Esta reacción puede también proporcionar directamente una mezcla racémica de los productos A-3a de los Esquemas A-1 y A-2 (que tienen un anillo de seis miembros) o proporcionar directamente una mezcla racémica de los productos A-3b de los Esquemas A-1 y A-2 (que tienen un anillo de cinco miembros), mezclas que pueden ser resueltas mediante cromatografía líquida quiral de alta eficacia (HPLC quiral del inglés, chiral high performance liquid chromatography) o mediante otros métodos bibliográficos

El producto intermedio resultante de fórmula A-2a o A-2b es hecho reaccionar con una base tal como metóxido sódico o KOH, en un disolvente, tal como metanol, o es hecho reaccionar con un ácido tal como ácido p-toluenosulfóni-

Esmeralda Garcia Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

co en un disolvente tal como tolueno, para obtener el compuesto de Fórmula A-3a o A 3b respectivamente en los que las variables son como se definieron en el Sumario anterior y $R_{10}$ es halógeno hidrógeno éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior

Alternativamente, los compuestos de Fórmula A-3a o A-3b se preparan a partir del compuesto de Fórmula A-2a o A-2b respectivamente, mediante otros metodos de formación anular divulgados, algunos de los cuales son descritos por M E Jung en *Tetrahedron* 1 976 32, páginas 3-31

El compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es por ejemplo, metoxilo, es hecho reaccionar con $BBr_3$ o $BCl_3$ y yoduro de tetrabutilamonio o bromuro de dimetilboro en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Formula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es por ejemplo hidroxilo

Alternativamente, el compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es, por ejemplo metoxilo es hecho reaccionar con etanotiol sódico en DMF o es hecho reaccionar con metionina en ácido metanosulfónico para obtener el compuesto de Formula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es, por ejemplo, hidroxilo

Además, el compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es, por ejemplo, hidroxilo puede ser preparado mediante otros métodos bibliográficos como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) o como los ilustrados en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 501-527

El compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, eter metílico o hidroxilo, o es como se describió en el Sumario anterior, es hidrogenado con un catalizador de paladio sobre carbono u otros reactivos tales como oxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press, New York EE UU , 1 985, Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1 páginas 1-45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3, páginas 111-145) en una diversidad de disolventes, incluyendo metanol etanol y THF, para obtener el compuesto de Fórmula A-4a o A-4b o A-5a o A-5b en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior y los compuestos cis son los productos principales

Esther Gonzalez García
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

El compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es hidrógeno, éter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior, es hecho reaccionar con un reactivo metálico reductor, tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periódica) o alcalinotérreo (grupo IIA de la tabla periódica), incluyendo Li Na y Ca y una amina, tal como $NH_3$ o etilendiamina en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Fórmula A-5a o A-5b o A-4a o A-4b en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior y los compuestos trans son los productos principales

Alternativamente, como se muestra en el Esquema A-3, por ejemplo, el compuesto de Fórmula A-3a o A-3b del Esquema A-1 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno éter metílico hidroxilo o carboxilo, o es como se describió en el Sumario anterior es tratado con un alcohol o diol, tal como metanol o etilenglicol, y un ácido fuerte tal como ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente aprótico, tal como tolueno o benceno para formar un producto intermedio cetálico de Fórmula A-6 en que m es uno o dos y $R_a$ es alquilo inferior o los $R_a$ considerados conjuntamente con los dos átomos de oxígeno forman por ejemplo, 1,3-dioxolano, y en que las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, este producto intermedio cetálico puede ser preparado mediante otros métodos bibliográficos tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts, John Wiley and Sons Incorporated (1 991) El producto intermedio cetálico es hidrogenado usando $Pd(OH)_2$ sobre carbono u otros reactivos, tales como óxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press, New York EE UU , 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1, páginas 1 45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry, Capitulo 3 páginas 111-145) en un disolvente tal como tolueno, a una presion de $H_2$ de 103 4 kPa a 13 789,5 kPa, y una temperatura de la ambiental a 100°C El producto intermedio resultante de Fórmula A-7 es luego hecho reaccionar con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, en acetona o es hecho reaccionar utilizando diversos métodos bibliográficos, tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts, John Wiley and Sons Incorporated (1 991) para obtener el compuesto de Fórmula A-5a del Esquema A-1 o el compuesto de Fórmula A-5b del Esquema A-1 en que $R_{10}$ es

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

halógeno hidrogeno, eter metílico o hidroxilo, o es como se describió en el Sumario interior y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Los estereoisómeros correspondientes de estos compuestos se preparan mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

Alternativamente, como se muestra en el Esquema A-3, por ejemplo, el compuesto de Fórmula A-3a o A-3b del Esquema A-1, en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno éter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior, es hecho reaccionar con ortoformiato de trietilo y ácido p-toluenosulfónico en etanol o tolueno para formar un producto intermedio de éter enólico de Fórmula A-8, en que m es uno o dos, $R_{a1}$ es etilo u otro alquilo o acilo inferior acíclico o cíclico, dependiendo del reactivo usado y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente este producto intermedio de éter enólico puede ser preparado mediante otros métodos bibliográficos, tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) El producto intermedio de éter enólico es luego hidrogenado usando Pd sobre $CaCO_3$ u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, EE UU , 1 985, Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1, páginas 1-45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry, Capítulo 3 páginas 111-145) en una diversidad de disolventes que incluyen etanol, metanol y THF, a una presión de $H_2$ de 103 4 kPa a 413 7 kPa El producto intermedio resultante de Formula A-9 es luego hecho reaccionar con un ácido, tal como HCl acuoso, en un disolvente prótico tal como etanol, o es hecho reaccionar bajo otras condiciones bibliográficas tales como las descritas en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts, John Wiley and Sons Incorporated (1 991) para obtener el compuesto de Fórmula A-5a del Esquema A-1 (que tiene un anillo de seis miembros) o el compuesto de Fórmula A-5b del Esquema A-1 (que tiene un anillo de cinco miembros) en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, éter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior, y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Los estereoisómeros correspondientes de estos compuestos se preparan mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

Alternativamente el producto intermedio resultante de Fórmula A-3a o A-3b

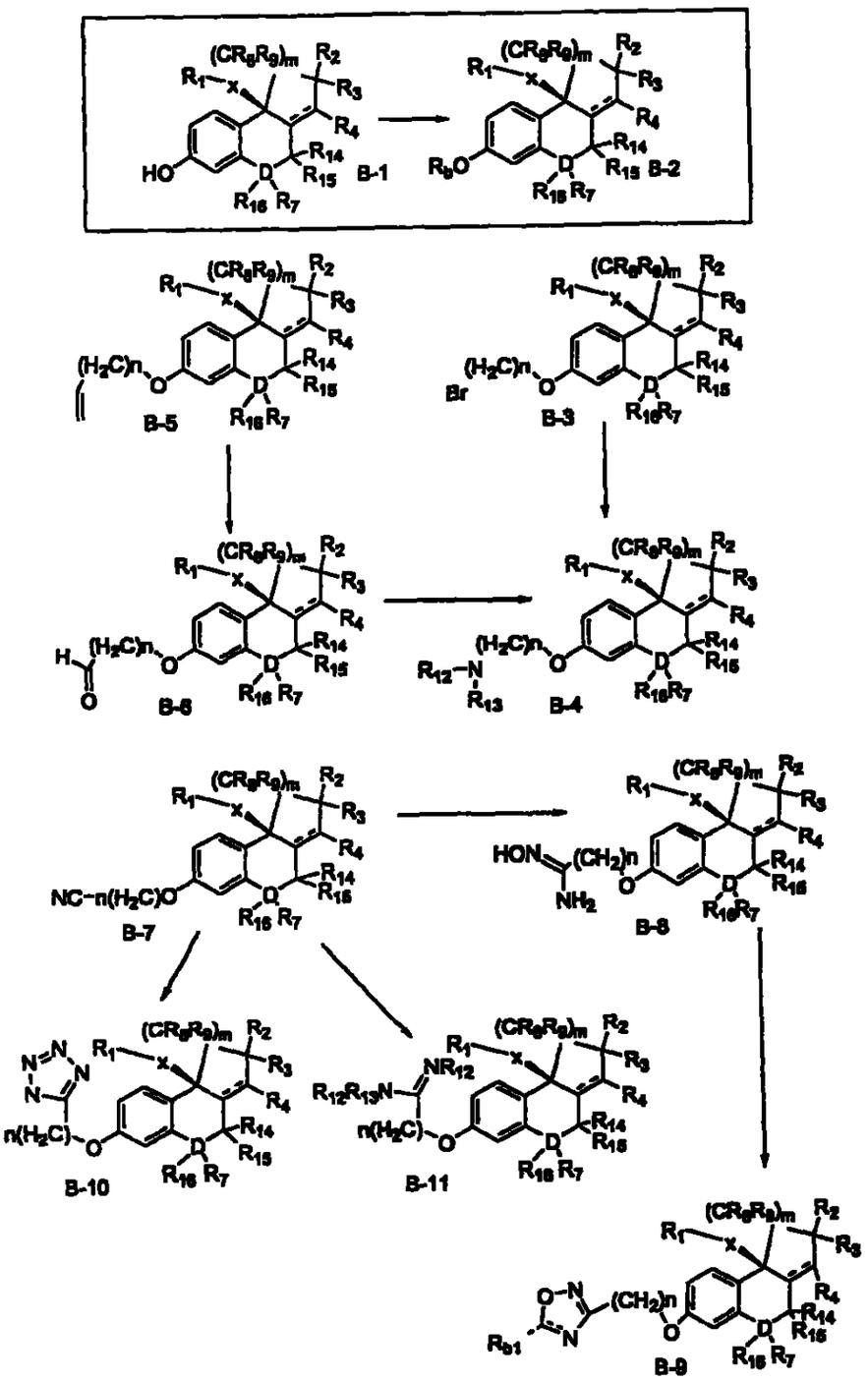
Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

del Esquema A-1 es hidrogenado usando $Pd/BaSO_4$ en un disolvente tal como etanol, a una presión de $H_2$ de 103,4 kPa a 1 379 0 kPa para obtener el compuesto de Formula A-5a del Esquema A-1 (que tiene un anillo de seis miembros) o el compuesto de Formula A-5b del Esquema A-1 (que tiene un anillo de cinco miembros) en que $R_5$ es $COOR_{a2}$ y $R_{a2}$ es por ejemplo, alquilo ($C_1$-$C_6$) P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York, EE UU , 1 985, describe otros reactivos que pueden ser usados en las anteriores reacciones de hidrogenación

Alternativamente en los Esquemas A-1 y A-2, los compuestos de Fórmula A-5a o A-5b se preparan a partir de los compuestos de Fórmula A-3a o A-3b, respectivamente mediante otros métodos de reducción divulgados, algunos de los cuales son descritos por P Jankowski, S Marczak y J Wicha en *Tetrahedron*, 1 998 12 071-12 150

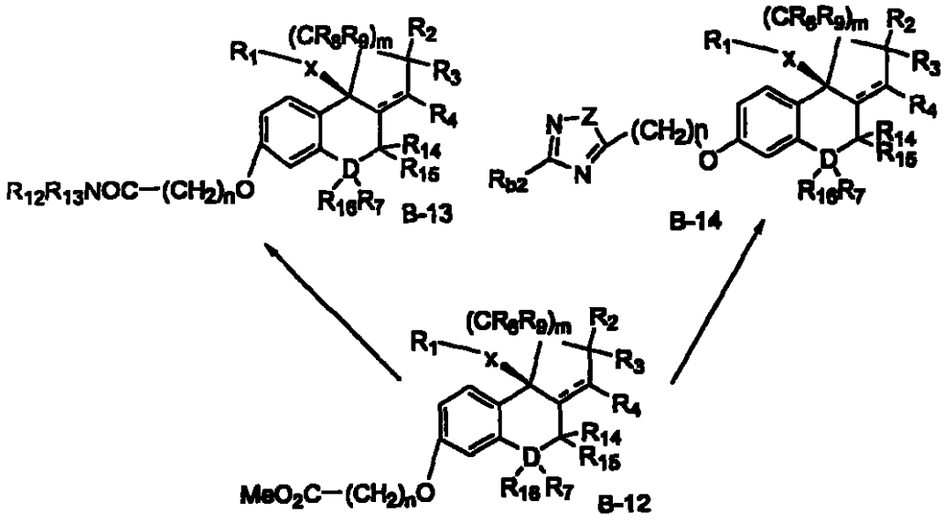
Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

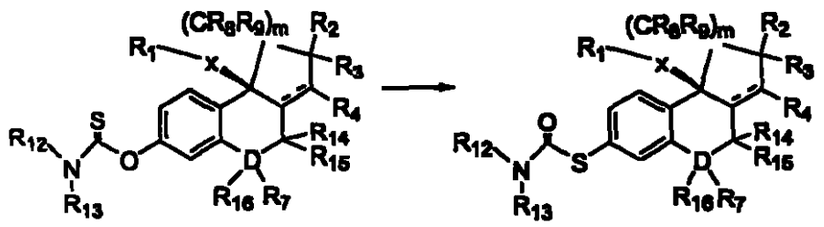
Esquema B




Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

Esquema B (continuación)




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

ESQUEMA B

El compuesto de Fórmula B-1, que se obtiene del modo descrito en el Esquema A-1 y el Esquema H es hecho reaccionar con una base tal como NaH, t-butoxido o $Et_3N$, en un disolvente aprótico, tal como DMF o $CH_3CN$, a una temperatura que esté entre la temperatura ambiental y 200°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado y es hecho luego reaccionar con un agente alquilante de Fórmula $R_b X_1$ en que $X_1$ es un grupo lábil para obtener el compuesto de Fórmula B 2 en que $R_b$ es, por ejemplo, alquilo o alquil-heterociclo y es adicionalmente ilustrado por una diversidad de grupos diferentes incluidos en la definición de $R_{10}$ del Sumario anterior Para obtener compuestos de Fórmula B-2 que sean carbamatos en que $R_b$ sea por ejemplo -C(O)$NR_{12}R_{13}$ y $R_{12}$ y $R_{13}$ sean como se definieron en el Sumario anterior el compuesto de Fórmula B-1 es hecho reaccionar con un compuesto de Fórmula $R_{12}R_{13}$-NC(O)Cl Alternativamente para obtener compuestos de Fórmula B-2 que sean carbamatos en que $R_b$ sea, por ejemplo C(O)$NR_{12}R_{13}$ el compuesto de Fórmula B-1 es hecho reaccionar con fosgeno o trifosgeno en un disolvente aprótico tal como tolueno y luego con una amina de Fórmula $R_{12}R_{13}NH$ Para obtener compuestos de Fórmula B-2 que sean tiocarbamatos en que $R_b$ sea, por ejemplo C(S)$NR_{12}R_{13}$ y $R_{12}$ y $R_{13}$ sean como se definieron en el Sumario anterior, el compuesto de Fórmula B-1 es hecho reaccionar con un compuesto de Fórmula $R_{12}R_{13}$-NC(S)Cl A lo largo de este esquema, las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula B-3 en que n es, por ejemplo, de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con una base tal como $Na_2CO_3$ con o sin yoduro sódico en un disolvente aprótico tal como DMF, a una temperatura que esté entre la temperatura ambiental y 200°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado y es hecho luego reaccionar con una amina de Fórmula $R_{12}R_{13}NH$ para obtener el compuesto de Fórmula B 4 en que n es por ejemplo, de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula B-5 en que n es, por ejemplo de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con $OsO_4$ N-óxido de N-metilmorfolina o $K_2MnO_4$ para obtener el correspondiente diol El diol es escindido oxidativamente con $NaIO_4$ o $Pb(OAc)_4$ para obtener el compuesto de Fórmula B-6 en que n es, por ejemplo, de uno a seis

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Alternativamente el compuesto de Fórmula B-5 es hecho reaccionar con ozono, sofocándose la reacción con sulfito de dimetilo trifenilfosfina u otro reactivo conocido para obtener el compuesto de Fórmula B-6 Alternativamente el compuesto de Fórmula B-6 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula B-5 mediante los métodos ilustrados en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989), páginas 595-596 y 615-616

Alternativamente, el compuesto de Fórmula B-4 en que n es, por ejemplo, de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior, se obtiene a partir del compuesto de Fórmula B-6 en que n es de uno a seis mediante, por ejemplo aminación reductora La aminación reductora se lleva típicamente a cabo con un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico preferiblemente en un pH de entre 6 y 8 La reacción se lleva normalmente a cabo en un disolvente prótico tal como metanol o etanol, o en una mezcla de disolventes tal como dicloroetano/metanol, a una temperatura de aproximadamente 78°C a aproximadamente 40°C (véase A Abdel-Magid, C Maryanoff y K Carson, Tetrahedron Lett Volumen 34, Publicación 31 5 595-98, 1 990) Otras condiciones implican el uso de isopropóxido de titanio y cianoborohidruro sódico (R J Mattson et al J Org Chem 1 990 55 2 552-4) o implican la formación de la imina bajo condiciones deshidratantes, seguida de reducción (Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publisher Incorporated (1 989), páginas 421-25)

El compuesto de Fórmula B-7 en que n es, por ejemplo, de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con una hidroxiamina o su sal HCl en un disolvente prótico, tal como etanol o metanol, y una base tal como $K_2CO_3$ a una temperatura de entre la temperatura ambiental y 150°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado, para obtener el compuesto de Fórmula B-8 en que n es, por ejemplo de uno a seis

Para obtener compuestos de Fórmula B-9 en que por ejemplo, $R_{b1}$ sea alquilo y n sea de uno a seis el compuesto de Fórmula B-8 en que n es por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una base, tal como NaH, y $R_{b1}$-$CH_2CO_2Et$ en un disolvente aprótico, tal como THF, a una temperatura de entre la temperatura ambiental y 140°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado Para obtener compuestos de Fórmula B-9 en que $R_{b1}$ sea =O y n sea, por ejemplo, de uno a seis, el compuesto de Fórmula B-8 en que n es, por ejemplo de uno a seis es hecho reaccionar con una base, tal como piridina, y cloroformiato de 2-etilhexilo en un

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

disolvente aprótico tal como DMF El producto intermedio así obtenido es puesto a reflujo en xileno u otro disolvente aromático de alto punto de ebullición, para obtener el compuesto de Fórmula B-9 en que $R_{b1}$ es =O Para obtener compuestos de Formula B-9 en que $R_{b1}$ sea =S y n sea por ejemplo de uno a seis el compuesto de Fórmula B-8 en que n es por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como DBU en un disolvente aprótico tal como $CH_3CN$, y TCDI (1 1-tiocarbonildiimidazol)

El compuesto de Fórmula B-7 en que n es, por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con $TMSN_3$ y $AlMe_3$ en un disolvente aprótico tal como tolueno, a una temperatura de entre 40°C y 200°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado, para obtener el compuesto de Fórmula B-10 en que n es, por ejemplo de uno a seis Alternativamente se obtiene el compuesto de Fórmula B-10 haciendo reaccionar el anterior compuesto de Fórmula B-7 con $NaN_3$ y trietilamina o cloruro amónico en un disolvente aprótico, tal como DMF a temperaturas elevadas

El compuesto de Fórmula B-7 en que n es por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una amina y $AlMe_3$ en un disolvente aprótico tal como tolueno a una temperatura de entre la temperatura ambiental y 180°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula B-11 en que n es por ejemplo, de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente se obtiene este compuesto de Fórmula B-11 haciendo reaccionar el anterior compuesto de Fórmula B-7 con una amina en presencia de un acido de Lewis, tal como $AlCl_3$ o $ZnCl_2$, a una temperatura de 150°C a 200°C, o en presencia de un reactivo organometálico tal como CuCl, CuBr o triflato de lantánido (III) (véase Tetrahedron Lett 1 993 Volumen 34, Publicación 40, 6 395-98)

El compuesto de Fórmula B-12 en que r es, por ejemplo, de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con una amina o su sal y $Al(Me)_3$ en un disolvente aprótico, tal como diclorometano para obtener el compuesto de Fórmula B-13 en que n es, por ejemplo, de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente, por ejemplo hidrógeno, alquilo, hidroxilo o metoxilo o como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula B-12 es hidrolizado mediante los métodos mencionados por Greene y Wuts en Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, EE UU (1 981) para obtener el correspondiente ácido libre El ácido libre así obtenido es

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

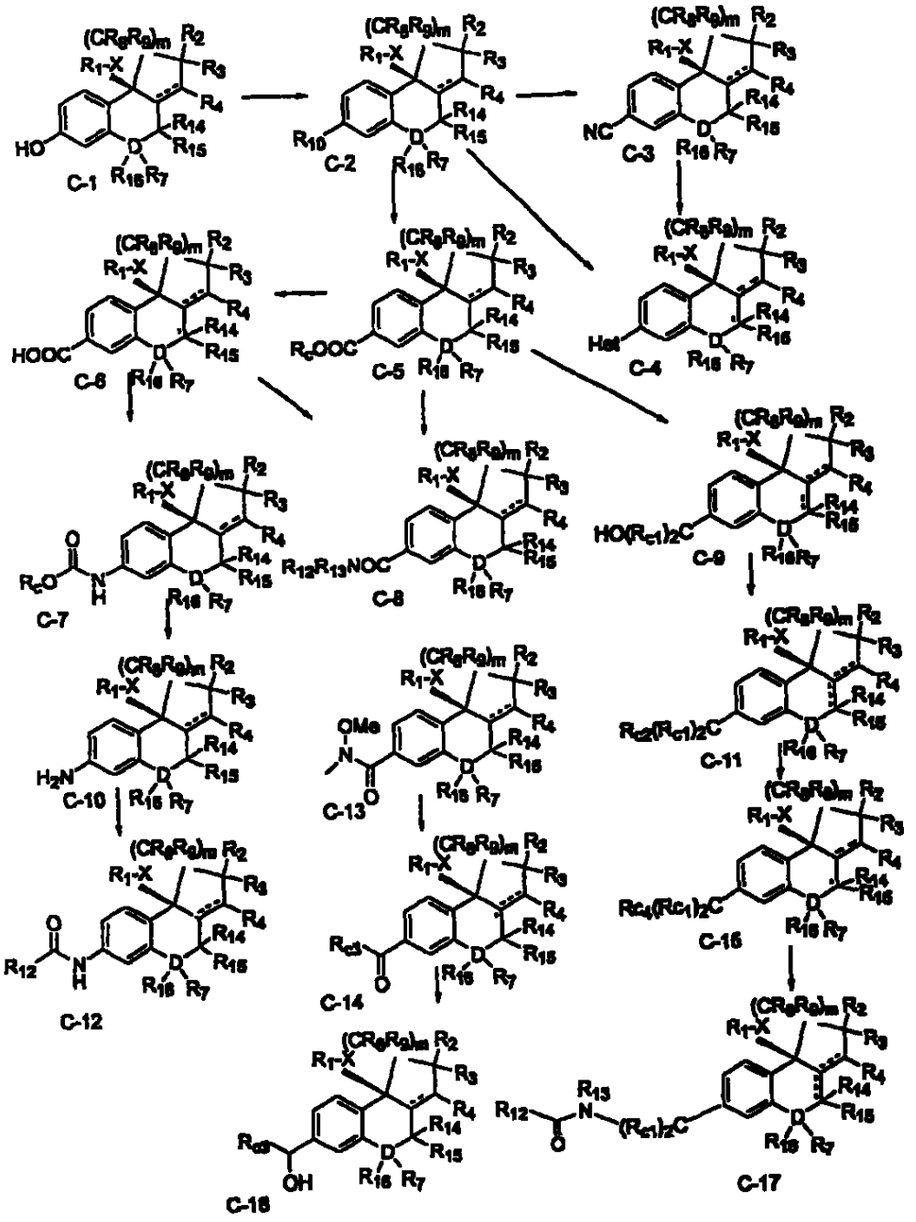
hecho reaccionar con una amina y un reactivo de copulación tal como DCC o EDCI, para obtener el anterior compuesto de Fórmula B-13 [como se ilustra en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989), paginas 972-976]

Para obtener compuestos de Fórmula B-14 en que por ejemplo, n es de uno a seis Z es O y $R_{b2}$ es alquilo o halo, el compuesto de Fórmula B-12 en que n es, por ejemplo de uno a seis es hecho reaccionar con una base, tal como NaH, en un disolvente aprótico, tal como THF, y con $NH_2C(=N\text{-}OH)R_{b2}$, en el que $R_{b2}$ es alquilo a temperaturas de reflujo Para obtener compuestos de Fórmula B-14 en que, por ejemplo n es de uno a seis Z es N y $R_{b2}$ es alquilo o halo, el compuesto de Formula B 12 en que n es, por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como NaOMe, en un disolvente prótico tal como MeOH y con nitrato de aminoguanidina

El compuesto de Fórmula B-15 en que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Formula B-2) es disuelto en un disolvente aprótico tal como tolueno, y es hecho refluir para obtener el compuesto de Fórmula B-16 en el que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema C




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

Esquema C

El compuesto de Fórmula C-1 (que es el mismo que el compuesto de Fórmula 3 1 vease el Esquema B) es tratado con un agente captador de ácidos, tal como 2 6-lutidina diisopropiletilamina o carbonato potásico, con un reactivo de trifluorometil-sulfonilacion tal como anhídrido trifluorometilsulfónico, N-feniltrifluorometanosulfonamida o trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo, con o sin un catalizador tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente tal como diclorometano, DMF o N-metil-2 pirrolidinona (NMP) a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Fórmula C-2 en que $R_{10}$ es $-OS(O)_2CF_3$ A lo largo de este esquema las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, los anteriores compuestos de Fórmula C-2 se preparan a partir del compuesto de Fórmula C-1 mediante otros métodos de fluoroalquilsulfonilación divulgados algunos de los cuales son descritos por K Ritter en *Synthesis* 1 993, paginas 735-762

El compuesto de Fórmula C-2 en que el grupo de la posición $R_{10}$ es $OS(O)_2CF_3$ o un halógeno es hecho reaccionar con un cianuro metálico, preferiblemente con cianuro de zinc(II) [$Zn(CN)_2$], y con una fuente de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en un disolvente tal como N-metil-2-pirrolidinona (NMP) DMF o acetonitrilo, a una temperatura de la ambiental a 120°C, para obtener el compuesto de Fórmula C-3, sustituido con ciano

Para obtener el compuesto de Fórmula C-4 en que por ejemplo, Het es tetrazolilo el compuesto de Fórmula C 3 es hecho reaccionar con óxido de dibutilestaño ($Bu_2SnO$) y trimetilsililazida ($TMSN_3$) en tolueno, a una temperatura de la ambiental a la de reflujo Alternativamente, los compuestos de Fórmula C-4 en que, por ejemplo Het es tetrazolilo se preparan a partir del compuesto de Fórmula C-3 mediante otros métodos divulgados, algunos de los cuales son descritos por S J Wittenberger en *Organic Preparations and Procedures Int* 1 994, 26(5), páginas 499-531 Alternativamente, el compuesto de Fórmula C-4 en que Het es por ejemplo 2-piridilo o 3 piridilo es obtenido al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula C-2 con un heterociclo-metal, tal como bromo-2-piridilzinc o dietil-(3-piridil)borano, y un catalizador tal como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o acetato de paladio, y 1,1 -bis(difenilfosfino)ferroceno, en un disolvente orgánico, tal como THF DMF o NMP a una temperatura de la ambiental a 150°C dependiendo de

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

la naturaleza del disolvente usado

El compuesto de Fórmula C-2 es hecho reaccionar, bajo CO (101,3-304,0 kPa) con un catalizador tal como acetato de paladio [$Pd(OAc)_2$] y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) o bis(difenilfosfino)propano (DPPP), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), y una base tal como trietilamina o carbonato potásico, con un alcohol, tal como metanol, etanol o alcohol bencílico en un disolvente, tal como DMF, NMP o DMSO, a una temperatura de la ambiental a 150°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el éster de Fórmula C-5 en que $R_c$ es por ejemplo, alquilo o arilo

Se añade una base acuosa tal como KOH en un disolvente, tal como THF, a una disolución del compuesto de Fórmula C-5 en un disolvente, tal como THF La disolución resultante se agita a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el ácido de Fórmula C 6

Se agita una disolución del compuesto de Fórmula C-6, difenilfosforil-azida (DPPA) trietilamina y un alcohol de Fórmula $R_cOH$, tal como t-butanol, a una temperatura de la ambiental a la de reflujo, para obtener el carbamato de Fórmula C-7 en que por ejemplo $R_c$ es t butilo

El compuesto de Fórmula C-6 es tratado con un reactivo de copulación tal como 1 3 dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), con o sin un catalizador, tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y una amina $R_{12}R_{13}NH$, en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o DMF, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental, para obtener la amida de Fórmula C 8 en que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior Además los compuestos de Fórmula C-8 pueden prepararse a partir del compuesto de Fórmula C-6 mediante otros métodos de copulación divulgados tales como los descritos en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 972-988

Alternativamente se añade el éster de Fórmula C-5 a una mezcla de trimetilaluminio [$Al(CH_3)_3$] y $R_{12}R_{13}NH$, tal como 1-(3-aminopropil)imidazol, en un disolvente tal como diclorometano dicloroetano (DCE) o tolueno, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental La mezcla resultante es agitada a una temperatura de la ambiental a la de reflujo, para obtener la amida de Fórmula C-8 en que, por ejemplo $R_{12}$ es hidrógeno y $R_{13}$ es propilimidazol-1-ilo, y con adicional-

Esperanza González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

definidos en el Sumario anterior

El éster de Fórmula C 5 es hecho reaccionar con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico tal como metanol THF o hexano dependiendo de la naturaleza del agente reductor usado a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el alcohol de Fórmula C-9 en que $R_{c1}$ es H Para obtener otros compuestos de Fórmula C 9 en que, por ejemplo, $R_{c1}$ sea metilo el compuesto de Fórmula C-5 es hecho reaccionar con $R_{c1}$-metal, tal como bromuro de metilmagnesio, en un disolvente orgánico tal como THF o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental

El carbamato de Fórmula C-7 en que $R_c$ es, por ejemplo t-butilo es hecho reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA), en un disolvente, tal como diclorometano a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener la amina de Fórmula C-10 Además, el compuesto de Fórmula C-10 puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula C-7 en que $R_c$ es t-butilo, bencilo u otros grupos protectores, mediante otros métodos bibliográficos, algunos de los cuales son descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991)

Para obtener el compuesto de Fórmula C-11 en que $R_{c2}$ es -$OSO_2$-metilo, el compuesto de Fórmula C-9 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo es hecho reaccionar con un reactivo metilsulfonante, tal como cloruro de metanosulfonilo (MsCl), y un agente captador de ácidos, tal diisopropiletilamina, en un disolvente orgánico, tal como THF o tolueno, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental Para obtener el compuesto de Fórmula C-11 en que $R_{c2}$ es Cl el compuesto de Fórmula C 9 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo es hecho reaccionar con un reactivo clorante, tal como cloruro de tionilo, y un agente captador de ácidos tal como piridina, en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental

La amina de Fórmula C-10 es hecha reaccionar con un reactivo de acilación, tal como $CH_3COCl$, y un agente captador de ácidos, tal como trietilamina o piridina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno o THF, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener la amida de Fórmula C-12 en que $R_{12}$ es como se definió en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula C 13 [que se obtiene a partir del compuesto de

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

Fórmula C 6 al hacer reaccionar éste con hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBt y DMAP] es hecho reaccionar con $R_{c3}$-metal tal como bromuro de etilmagnesio, en un disolvente tal como THF o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Fórmula C-14 en que $R_{c3}$ es por ejemplo, etilo

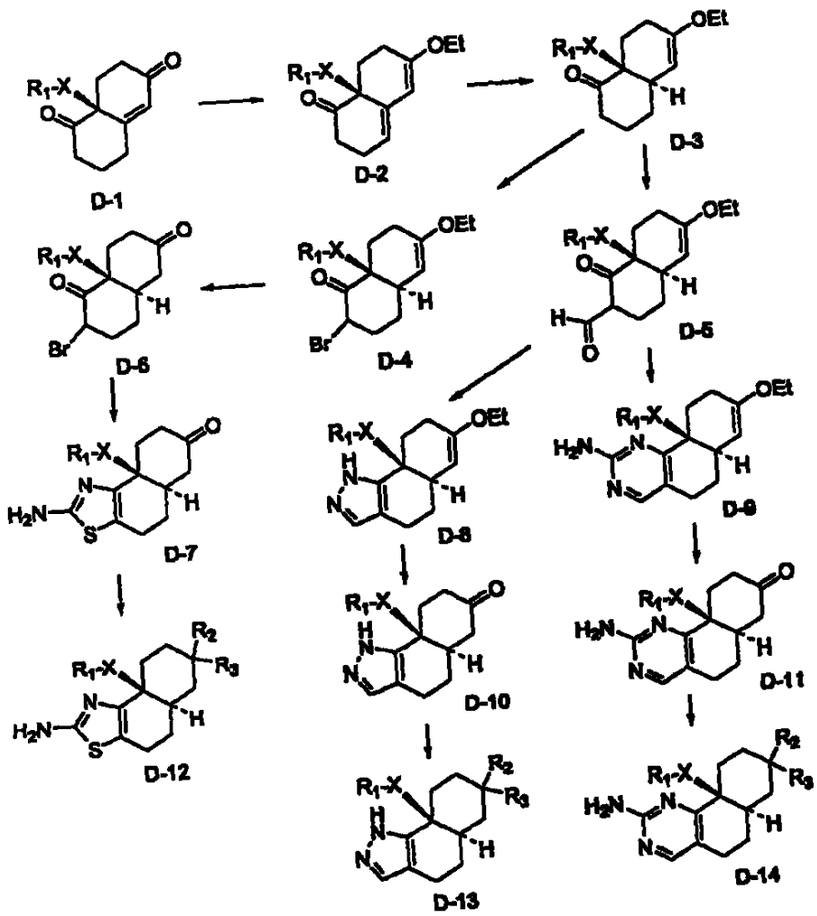
Se agitan el compuesto de Fórmula C-11 y un reactivo de aminación, tal como azida sódica en un disolvente tal como DMF NMP o DMSO, a una temperatura de la ambiental a 150°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado, para obtener el compuesto de Fórmula C-15 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo y $R_{c4}$ es $N_3$ La azida resultante es tratada con un reactivo reductor, tal como trifenilfosfina ($PPh_3$) en un disolvente o mezcla de disolventes, tales como THF, metanol y agua, a una temperatura de -20°C a la de reflujo, para obtener el compuesto de Fórmula C 15 en que $R_{c4}$ es $NH_2$

El aldehído de Fórmula C-14 en que $R_{c3}$ es hidrógeno o la cetona de Fórmula C 14 en que $R_{c3}$ es alquilo, se trata con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio, en un disolvente orgánico, tal como metanol, THF o hexano dependiendo de la naturaleza del agente reductor usado, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el alcohol de Fórmula C 16 en que $R_{c3}$ es, por ejemplo, etilo

La amina de Fórmula C-15 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo y $R_{c4}$ es $-NH_2$ es hecha reaccionar con un reactivo acilante, tal como $CH_3COCl$, y un agente captador de ácidos tal como trietilamina o pirdina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno o THF a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener la amida de Fórmula C-17 en que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

Esquema D




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema D

El compuesto de Fórmula D-1 se prepara a partir de ciclohexano-1,3-diona comercialmente asequible mediante procedimientos bibliográficos descritos en Chem Ber 85 1 061 (1 952), Org Syn Coll , volumen V, página 486 y S Ramachandran y M S Newman Org Syn 41 38 (1 961) Se hace reaccionar con ortoformiato de trietilo, acido p-toluenosulfónico y etanol en tolueno para obtener el éter dienólico de Fórmula D-2 A lo largo de este esquema, las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula D-2 en etanol o metanol es hidrogenado usando $H_2$ (101 3 kPa) sobre $Pd/CaCO_3$ o carbonato de estroncio para obtener el compuesto de Formula D-3 El compuesto de Fórmula D-3 es hecho reaccionar con diisopropilamiduro de litio (preparado a partir de diisopropilamina y n-butil-litio) y N-bromosuccinimida en THF para obtener el compuesto bromado de Fórmula D-4 El compuesto de Fórmula D-3 es hecho reaccionar con formiato de etilo en THF y t-butóxido potásico para obtener el carboxaldehído de Fórmula D-5

El compuesto de Fórmula D-4 es hidrolizado con un ácido acuoso tal como acido sulfurico, para obtener el compuesto de Fórmula D-6 Asimismo, una vez que se han obtenido los compuestos de Fórmulas D-8 y D-9 del modo descrito más adelante son hidrolizados con ácido acuoso para obtener los compuestos de Fórmulas D-10 y D-11 respectivamente

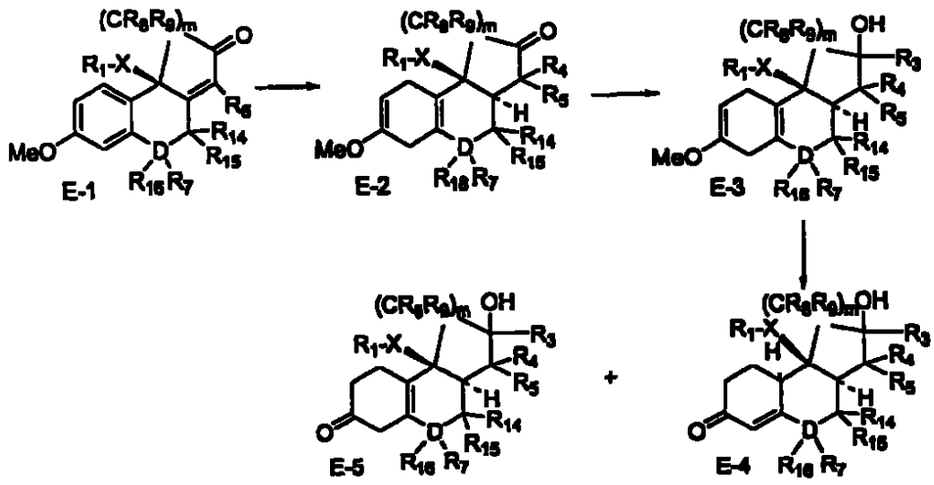
Se hace reaccionar el compuesto de Fórmula D-6 con tiourea en acetonitrilo y luego se calienta a reflujo para obtener el compuesto de tiazol con sustitución amínica de Fórmula D-7 El carboxaldehído de Fórmula D-5 es hecho reaccionar con hidrazina en etanol/agua para obtener el compuesto pirazólico de Fórmula D-8 El carboxaldehído de Fórmula D-5 es hecho reaccionar con una disolución de sodio metálico y sulfato de guanidina en alcohol isopropílico, a reflujo, para obtener el compuesto de pirimidina con sustitución amínica de Fórmula D-9

El compuesto de Fórmula D-7 es hecho reaccionar con un compuesto organometálico $R_3$-metal, tal como $R_3Li$, $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$ (por ejemplo, litio-2-cloroetino) en un disolvente aprótico tal como THF, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula D-12 en que $R_2$ y $R_3$ son por ejemplo hidroxilo y cloroetinilo, respectivamente, y son adicionalmente definidos en el Sumario anterior Asimismo, los compuestos de Fórmulas D-13 y D-14 se obtienen mediante procedimientos análogos a partir de los compuestos de

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Formulas D-10 y D-11, respectivamente

Esquema E




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Esquema E

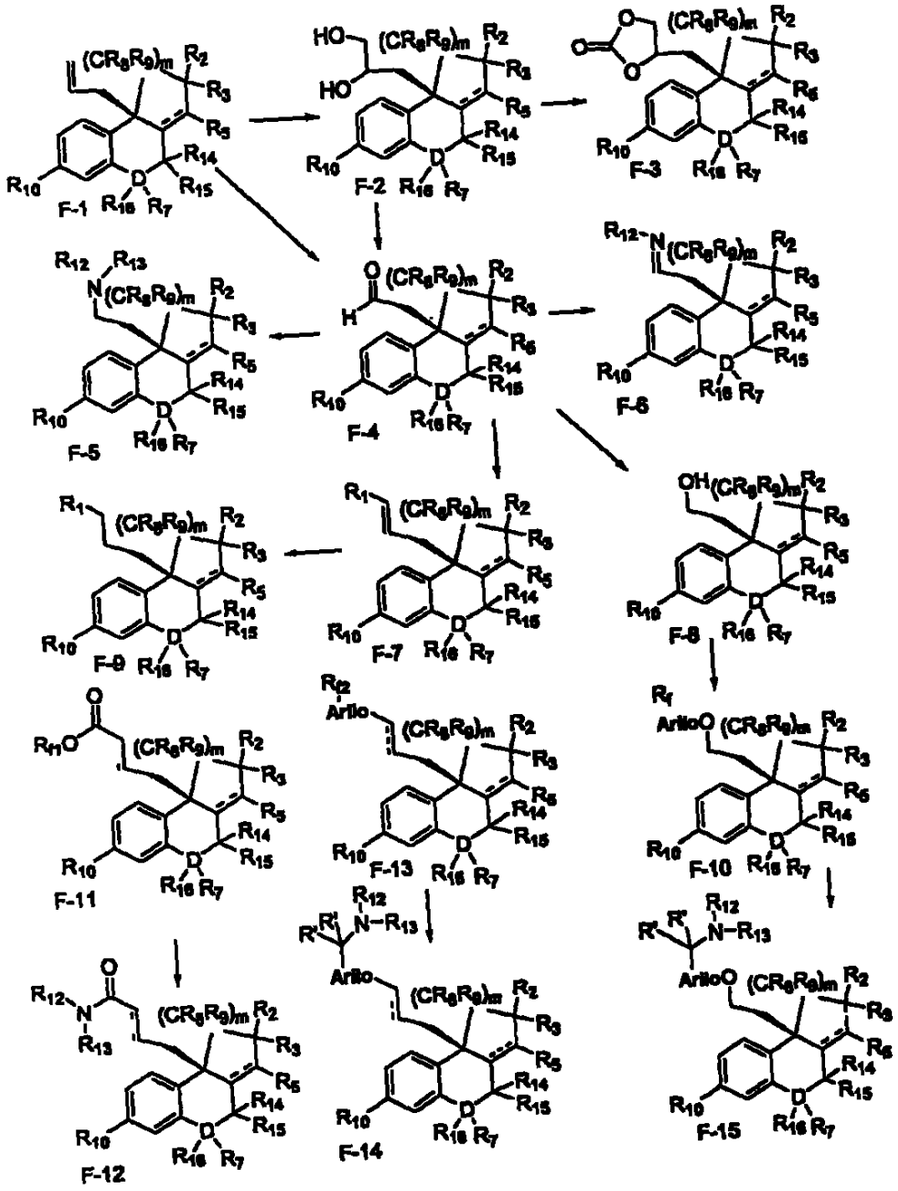
El compuesto de Fórmula E-1 [que es el mismo que el compuesto de Fórmula A-3a (véase el Esquema A) en que $R_{10}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior] es tratado con un reactivo metálico reductor, tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periódica) o alcalinotérreo (grupo IIA de la tabla periódica), incluyendo Li Na o Ca una amina, tal como $NH_3$ o etilendiamina, y una fuente de protones, tal como alcohol t-butílico o etanol, en un disolvente aprotico tal como THF o dioxano, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Fórmula E-2 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula E-2 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $R_3$-metal, tal como $R_3Li$, $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$ en el que $R_3$ es por ejemplo alquinilo, en un disolvente aprótico tal como THF a baja temperatura, para obtener el compuesto de Fórmula E-3 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula E-3 es tratado con un ácido acuoso, tal como HCl ácido acético o ácido oxálico, en un disolvente tal como THF o dioxano, a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo, para obtener los compuestos de Formulas E 4 y E 5 en los que las variables son como se definieron en el Sumario anterior en diferentes relaciones que dependen de la naturaleza del ácido acuoso y del disolvente usados Además los compuestos de Fórmulas E-4 y E-5 pueden prepararse mediante otros métodos bibliográficos como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, T W Green y P G M Wuts, John Wiley and Sons Incorporated (1 991)

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

Esquema F




Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema F

El compuesto de Fórmula F-1 (preparado del modo descrito en los Esquemas A B C y H) en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente oxidante tal como tetróxido de osmio en t-butanol, con o sin un agente para regenerar el agente oxidante, tal como N-óxido de N-metilmorfolina con o sin un catalizador tal como piridina, en un disolvente, tal como cloruro de metileno a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto diólico de Fórmula F-2 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-2 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un reactivo de carbonilación, tal como carbonildiimidazol difosgeno o fosgeno en un disolvente, tal como THF o cloruro de metileno a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, para obtener el compuesto (2-oxo-1 3-dioxolan-4-il)metílico de Fórmula F-3 en que todas las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto diólico de Fórmula F-2 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es oxidativamente escindido con un reactivo de oxidación, tal como peryodato sódico ($NaIO_4$) con o sin un agente captador de ácidos, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente, tal como cloruro de metileno, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental, para obtener el aldehído de Formula F-4 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

Alternativamente el compuesto de Fórmula F-1 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado simultáneamente con un reactivo de oxidación tal como tetróxido de osmio en t-butanol, y un reactivo de escision oxidativa tal como peryodato sódico ($NaIO_4$), con o sin un agente para regenerar el agente oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, con o sin un catalizador tal como piridina, en una mezcla de disolventes tal como dioxano y agua a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental, para obtener el aldehído de Fórmula F-4 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

Alternativamente, el compuesto de Fórmula F-1 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con ozono en un disolvente, tal como THF a una temperatura de -78°C a 0°C, lo que va seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como sulfuro de dimetilo a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el aldehído de Fórmula F-4 en que las

Esther González Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

variables son como se describieron en el Sumario anterior

El aldehído de Fórmula F-4 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con una amina ($NHR_{12}R_{13}$, por ejemplo, piperidina), con o sin un agente desecativo tal como tamices moleculares o sulfato magnésico, y con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$) en un disolvente o una mezcla de disolventes, tal como ácido acético y/o diclorometano, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F-5 en el que, por ejemplo, $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son piperidinilo y en el que las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-6 que contiene oxima, en el que $R_{12}$ es hidroxilo o alcoxilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es preparado al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula F-4, en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior, con hidroxilamina o una alcoxiamina o una sal HCl con o sin una base, tal como $KHCO_3$ o piridina, en un disolvente, tal como metanol etanol o piridina, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo

Un reactivo de olefinación, tal como $PO(OR_1)_2CH_2R_1$, es tratado con una base, tal como diisopropilamiduro de litio (LDA, del inglés, lithium diisopropylamide) o n butil-litio, y es hecho reaccionar con el aldehído de Fórmula F-4 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior, en un disolvente tal como THF a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto alquenílico de Fórmula F-7 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El aldehído de Fórmula F-4 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor, tal como hidruro de diisobutilaluminio (DiBAl) en hexano o borohidruro sódico ($NaBH_4$), en un disolvente tal como THF o metanol a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el alcohol de Fórmula F-8 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto alquenílico de Fórmula F-7 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es hidrogenado utilizando hidrógeno con un catalizador de paladio sobre carbono u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Academic Press, New York, EE UU 1 985, Herbert O House en Modern Synthetic Reactions Capítulo 1 páginas 1 45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3, páginas 111-145), en una diversidad de disolventes que incluyen metanol etanol y THF, para obtener el compuesto de Formula F-9 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El alcohol de Fórmula F-8 es hecho copular con $R_f$-aril-OH usando un azocarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD, del inglés, diethylazodicarboxylate) y una trialilfosfina tal como trifenilfosfina ($PPh_3$) en un disolvente, tal como cloruro de metileno para obtener el compuesto de Fórmula F-10 en que $R_f$ es formilo los otros sustituyentes aromáticos son como se describieron en el Sumario anterior y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, se preparan compuestos de Fórmula F-10 haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula F 8 con cloruro de p-toluenosulfonilo El producto intermedio resultante en DMF se hace reaccionar con una sal alcalina de $R_f$-aril-OH para obtener el compuesto de Fórmula F-10

El éster de Fórmula F 11 (preparado a partir del aldehído de Fórmula F-4 mediante un procedimiento de olefinación como el anteriormente descrito) en que $R_{f1}$ es por ejemplo metilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una base acuosa tal como KOH, en un disolvente, tal como THF, y la disolución resultante es calentada y agitada a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el ácido de Fórmula F-11 en que $R_{f1}$ es hidrogeno y todas las variables adicionales son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-11 en que $R_{f1}$ es hidrógeno y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un reactivo de copulación tal como 1 3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), con o sin un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y una amina ($R_{12}R_{13}NH$, tal como pirrolidina) en un disolvente aprótico tal como diclorometano o DMF, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Formula F-12 en que, por ejemplo, $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son pirrolidinilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior Además los compuestos de Fórmula F-12 se preparan a partir de los compuestos de Formula F 11 mediante otros métodos de copulación divulgados, algunos de los

Esther González García
o/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

cuales son descritos en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 972-988

El compuesto de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es $COOR_{f3}$, siendo $R_{f3}$, por ejemplo metilo y en que las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior (preparado a partir del aldehído de Fórmula F-4 mediante un procedimiento de olefinación como el anteriormente descrito) es hidrolizado con una base acuosa, tal como KOH, en un disolvente, tal como THF, y la disolución resultante es agitada a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el compuesto de Fórmula F 13 en que $R_{f2}$ es COOH y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es COOH es tratado con un reactivo de copulación, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) con o sin un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), y una amina ($R_{12}R_{13}NH$ tal como pirrolidina) en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o DMF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Formula F 14 en que por ejemplo $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son pirrolidinilo R y R' son considerados conjuntamente para formar =O, y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior Además, los compuestos de Fórmula F-14 se preparan a partir de los compuestos de Fórmula F-13 mediante otros métodos de copulación divulgados, algunos de los cuales son descritos en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 972-988

El compuesto de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es CHO y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior (que se prepara análogamente al compuesto de Fórmula F-7) es tratado con una amina ($NHR_{12}R_{13}$, por ejemplo, piperidina) con o sin un agente desecativo, tal como tamices moleculares o sulfato magnesico y con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$), en un disolvente o una mezcla de disolventes tal como ácido acético y/o diclorometano, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F-14 en el que, por ejemplo $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno son piperidinilo cada R' es H y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

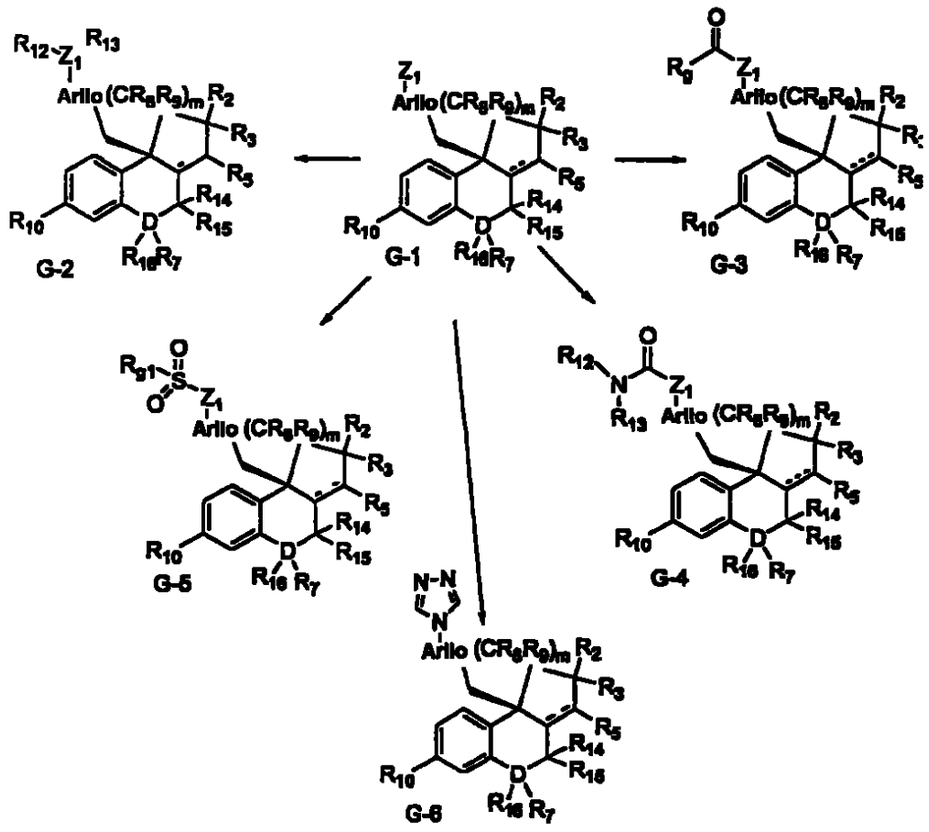
Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete jurado del idioma inglés

El compuesto protegido de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es por ejemplo, $CH_2OTBDMS$ es preparado a partir del aldehído de Fórmula F-4 mediante una copulacion de Wittig, como se describió anteriormente Este compuesto es desprotegido hasta el alcohol usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano Este alcohol en que $R_{f2}$ es $CH_2OH$ es hecho reaccionar con cloruro de metanosulfonilo, diisopropiletilamina y una amina primaria o secundaria tal como morfolina para obtener el compuesto de Fórmula F-14 en el que $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son, por ejemplo, morfolinilo, cada R' es H, y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-10 en que $R_f$ es CHO y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior (que se prepara del modo anteriormente descrito) es tratado con una amina ($NHR_{12}R_{13}$ por ejemplo, piperidina) con o sin un agente desecativo, tal como tamices moleculares o sulfato magnésico, y con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$), en un disolvente o una mezcla de disolventes, tal como acido acético y/o diclorometano a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F-15 en el que, por ejemplo, $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente con N son piperidinilo, R' es H, y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior Los compuestos de Formula F-15 en que R y R' son considerados conjuntamente para formar =O pueden ser preparados mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema G




Esquema G

El compuesto de Fórmula G-1 en que Z es $NH_2$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior (que se prepara de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas A y H) se hace reaccionar con un aldehído o una cetona tal como $R_{12}C(O)R_{13}$ y con triacetoxiborohidruro sódico [$Na(OAc)_3BH$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$) como agentes reductores para obtener el producto de aminación reductora de Fórmula G-2 en que $Z_1$ es N y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula G-2 se prepara a partir del compuesto de Fórmula G-1 mediante otros métodos de aminación reductora conocidos en la técnica, tales como los descritos para preparar el compuesto de Fórmula B-4 en el Esquema B anterior

El compuesto de Fórmula G-1 en que $Z_1$ es $NH_2$ u OH es hecho reaccionar con un reactivo de copulación, tal como 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida

Esther González Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt), y una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina, en un disolvente aprotico tal como cloruro de metileno y un ácido para obtener el compuesto de Formula G-3 en que $Z_1$ es O o $NR_{12}$ $R_g$ es, por ejemplo, alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula G-3 es obtenido a partir del compuesto de Fórmula G-1 mediante una acilación estándar tal como tratar el compuesto de Fórmula G-1 con una base tal como piridina y un haluro de acilo o un anhídrido de ácido en un disolvente aprótico para obtener el compuesto de Fórmula G-3

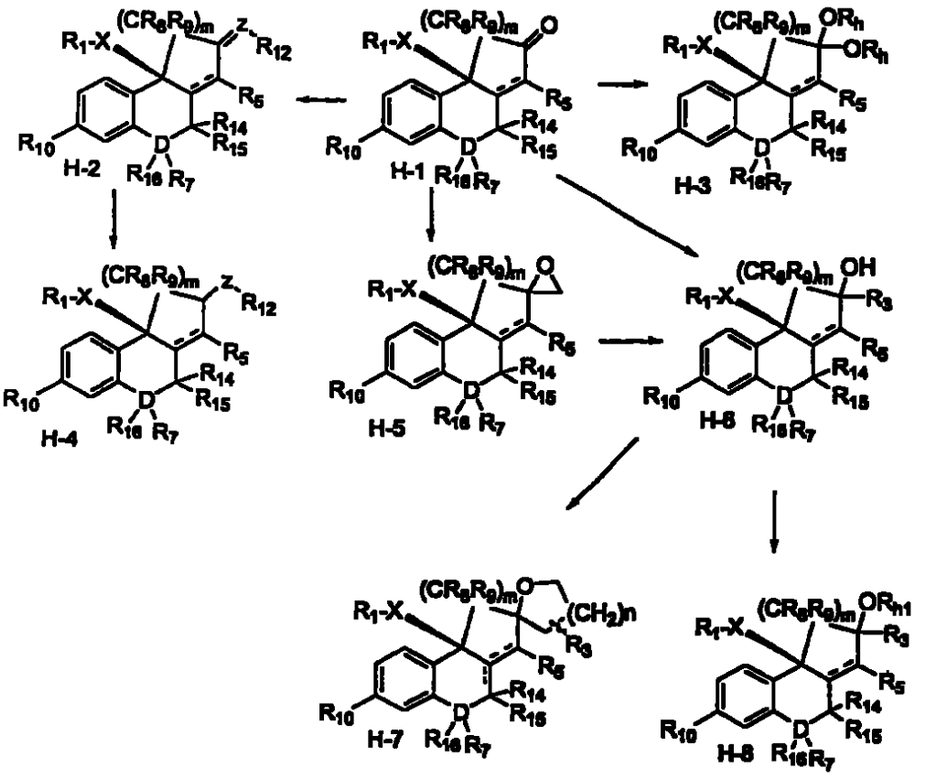
El compuesto de Fórmula G-4 en que $Z_1$ es O o $NR_{12}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior se obtiene a partir del compuesto de Formula G-1 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema B, tales como la preparación del carbamato de Fórmula B-2 en que $R_b$ es $-C(O)NR_{12}R_{13}$ Alternativamente el compuesto de Fórmula G-4 en que $Z_1$ es NHBoc es hecho reaccionar con una base tal como n-BuLi en un disolvente aprótico y una amina para obtener el compuesto de Fórmula G-4 en que $Z_1$ es NH

El compuesto de la Fórmula G-1 es hecho reaccionar con el compuesto de Fórmula $R_{g1}SO_2Cl$ y una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como THF para obtener el compuesto de Fórmula G-5 en que $Z_1$ es O o $NR_{12}$, $R_{g1}$ es por ejemplo alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula G-1 en que $Z_1$ es $-NH_2$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $(Me_2NCH=N)_2$ en un disolvente aprótico, tal como tolueno y con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, para obtener el compuesto de Fórmula G-6 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Esquema H



Esquema H

El compuesto de Fórmula H-1 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior (que se prepara mediante los procedimientos del Esquema A anterior) es hecho reaccionar con reactivos tales como $P(R_{h2})_3CH_2R_{12}$ y $PO(OR_{h2})_2CH_2R_{12}$, en los que $R_{h2}$ es alquilo inferior o arilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, y una base tal como diisopropilamiduro de litio (LDA) o hidruro sódico (NaH) en un disolvente aprótico, tal como THF o DMF para obtener el compuesto de Fórmula H-2 en que Z es CH y $R_{12}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con el compuesto de Formula $H_2NOR_{12}$ o su sal hidrocloruro en etanol o metanol, con o sin acetato sodico (NaOAc) a temperatura ambiental o a la temperatura de reflujo del disolvente, para obtener el compuesto de Fórmula H-2 en que Z es N, y $R_{12}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con $R_hOH$ en el que $R_h$ es por ejemplo alquilo inferior o etilenglicol, y un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente aprótico tal como tolueno a la temperatura de reflujo, bajo un colector Dean-Stark para separar el agua, para obtener el compuesto de Fórmula H 3 en el que $R_h$ es por ejemplo alquilo inferior o en el que los $R_h$ considerados junto con los dos átomos de oxígeno forman, por ejemplo, 1,3-dioxolano y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H 2 en que Z es CH, $R_{12}$ es, por ejemplo, alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $H_2$ y Pd/C u otros reactivos como los descritos por P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, EE UU , 1 985, en un disolvente tal como metanol, para obtener el compuesto de Fórmula H-4 en que Z es CH $R_{12}$ es por ejemplo, alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-2 en que Z es N, $R_{12}$ es, por ejemplo, alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con ácido clorhídrico en metanol y el complejo de borano-trimetilamina ($Me_3N\ BH_3$) u otros agentes reductores, para obtener el compuesto de Fórmula H-4 en que Z es NH, $R_{12}$ es alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-4 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula H-2 mediante otros procedimientos de hidrogenación que son conocidos y están disponibles en la técnica

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con yoduro de trimetilsulfonio [$(CH_3)_3S^+I^-$] o yoduro de trimetilsulfoxonio [$(CH_3)_3S^+{\rightarrow}OI^-$] y con una base, tal como t butóxido potásico, en un disolvente aprótico, tal como DMF, para obtener el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-5 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula H-1 mediante un método análogo al ilustrado en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 468-470

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con $R_3$-metal, tal como $R_3Li$ $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$ en el que $R_3$ es, por ejemplo alquinilo o alquilo, en un disolvente aprótico tal como THF a baja temperatura para obtener el compuesto de

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

Formula H-6 en que $R_3$ es alquinilo o alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con $TMSCF_3$ y TBAF del modo descrito por G A Olah et al , *J Am Chem Soc* (1 989) 111 393, para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es $-CF_3$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Formula H-1 es tratado con otros nucleófilos de $-CF_3$ que son conocidos y están disponibles en la bibliografía e incluyen, pero no se limitan a, los descritos por J Rusell y N Roques, Tetrahedron 1 998, 54 13 771-13 782

Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $R_3$-metal, tal como $R_3Li$, $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es, por ejemplo alquilo, en un disolvente aprótico tal como THF, a baja temperatura, para obtener el compuesto de Formula H 6 en que $R_3$ es por ejemplo $-CH_2$-alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $R_3$-X-metal, tal como $R_3ONa$, $R_3SNa$, $R_3OK$, $R_3OLi$ o $R_3SLi$, en el que $R_3$ es, por ejemplo alquinilo y X es O o S, en un disolvente aprótico tal como THF a una temperatura de la ambiental a la temperatura de reflujo del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en el que $R_3$ es, por ejemplo, $-O-CH_2$-alquinilo o $-S-CH_2$-alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una amina en un disolvente aprótico tal como THF, a una temperatura de la temperatura ambiental a la temperatura de reflujo del disolvente usado, para obtener el compuesto de Fórmula H 6 en que $R_3$ es $-CH_2-NR_{12}R_{13}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $H_2$ y Pd/C o $PtO_2$ para obtener el correspondiente producto alquílico saturado El compuesto de Formula H-6 en que $R_3$ es alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $LiAlH_4$ en un disolvente aprótico tal como THF para obtener el correspondiente producto alquenílico trans El compuesto de Fórmula H 6 en que $R_3$ es alquinilo y las demás variables son como se definieron

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

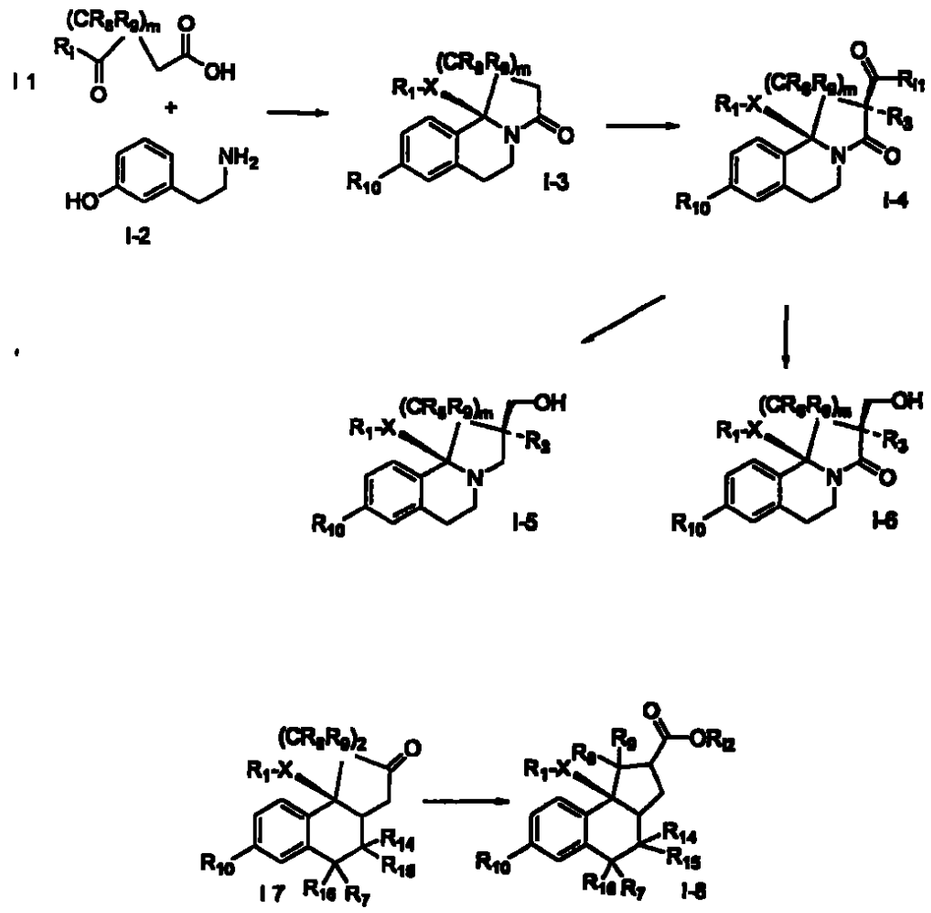
en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $H_2$ y catalizador de Lindlar para obtener el correspondiente producto alquenílico cis Alternativamente, estos compuestos se obtienen usando otras condiciones como las descritas en Modern Synthetic Reactions, compilado por Herbert O House, capítulos 1 y 2

El compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es hidroxialquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente aprótico, tal como tolueno, a la temperatura de reflujo, para obtener el compuesto de Fórmula H-7 en que n es 1 ó 2 y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ contiene un grupo lábil, tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una base, tal como NaH, en un disolvente aprótico tal como THF, para obtener el compuesto de Fórmula H-7 en que n es 1 ó 2 y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-6 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una base, tal como $Et_3N$ o NaH, y $R_{h1}X$ en el que por ejemplo, $R_{h1}$ es metilo y X es halógeno u otro grupo lábil, en un disolvente aprótico tal como THF o cloruro de metileno para obtener el compuesto de Fórmula H-8 en que por ejemplo, $R_{h1}$ es metilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-6 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $N_2CHR_{h1}$, en el que, por ejemplo $R_{h1}$ es metilo, y $Rh(OAc)_3$, en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno, para obtener el compuesto de Fórmula H-8 en el que, por ejemplo $R_{h1}$ es metilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema I



Esquema I

El compuesto de Fórmula I-1 en que $R_1$ es, por ejemplo, bencilo y en que m es uno se prepara del modo descrito por L M Fuentes y G L Larson, *Tetrahedron Lett* 1 982 23(3), páginas 271-274 El compuesto de Fórmula I-1 en que $R_1$ es, por ejemplo bencilo y en que m es dos se prepara del modo descrito por A Ijima y K Takashi *Chem Pharm Bull* 1 973, 21(1), páginas 215-219 El compuesto de Formula I-1 y el compuesto de Fórmula I-2 (que es comercialmente asequible) (o una sal del compuesto de Fórmula I-2 tal como la sal hidrobromuro o hidrocloruro) son hechos reaccionar en un disolvente, tal como isopropanol, a una temperatura de entre 200°C y 300°C, para obtener el compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es hidroxilo y las demas variables son como se describieron en el Sumario anterior

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 10
Intérprete jurado del idioma inglés

El compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es hidroxilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, que está en un disolvente, tal como DMF es hecho reaccionar con una base, tal como t-butóxido de potasio en t-butanol, y un electrófilo tal como bromuro de bencilo, a una temperatura de 0°C a 100°C, para obtener el compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es, por ejemplo, -O-bencilo

El compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es, por ejemplo, -O-bencilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, que está en un disolvente tal como THF, es tratado con 2 equivalentes de una base fuerte tal como diisopropilamiduro de litio en THF a una temperatura de -78°C a 0°C, y luego es tratado con un electrófilo, tal como cloroformiato de metilo (ClCOOMe), a una temperatura de -78°C a 0°C Se añade un segundo electrófilo, tal como yoduro de propilo y se calienta la mezcla resultante a una temperatura de entre 0°C y 55°C para obtener el compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo $R_{10}$ es -O-bencilo, $R_3$ es propilo, $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo $R_{10}$ es -O-bencilo, $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hidrogenado utilizando formiato amónico ($NH_4{}^+HCOO^-$) en metanol y un catalizador de paladio sobre carbono a temperaturas de reflujo, para obtener el compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo, $R_{10}$ es hidroxilo, $R_3$ es propilo, $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior El compuesto de Fórmula I-5 que se prepara más adelante, en el que, por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo o -O-metilo, $R_3$ es propilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con tribromuro de boro ($BBr_3$) en cloruro de metileno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el correspondiente compuesto en que $R_{10}$ es hidroxilo Asimismo el compuesto de Formula I-6 que se prepara más adelante, en el que por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo, $R_3$ es propilo y las demás variables son como se definieron anteriormente, es escindido bajo condiciones similares En la técnica se conocen y están disponibles una diversidad de otros agentes y condiciones de hidrogenación, tales como usar $H_2$ con un catalizador de paladio sobre carbono en metanol

El compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo, $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor, tal como hidruro de litio y

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

aluminio ($LiAlH_4$), en un disolvente, tal como THF, a una temperatura de 0°C a las temperaturas de reflujo para obtener el compuesto de Fórmula I-5 en que, por ejemplo $R_{10}$ es -O bencilo, $R_3$ es propilo, y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

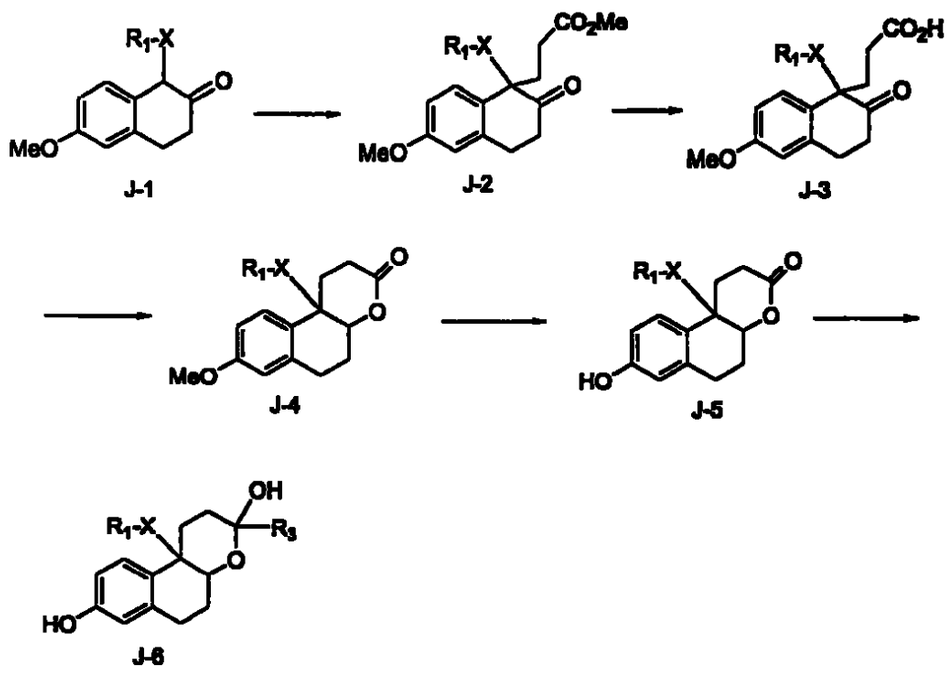
El compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo, $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro de litio ($LiBH_4$) en un disolvente tal como THF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula I-6 en que, por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo $R_3$ es propilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior En la técnica se conocen y están disponibles una diversidad de otras condiciones de esterificación

El compuesto de Fórmula I-7 (que se prepara mediante procedimientos descritos en el Esquema A) es hecho reaccionar con trinitrito de talio $3H_2O$ en un disolvente tal como cloruro de metileno, para obtener el ácido de fórmula I-8 en que $R_{12}$ es H y por ejemplo, $R_1$-X- es bencilo y $R_{10}$ es $CH_3$-C(O)-O- y en que estas variables son adicionalmente definidas en el Sumario anterior

El ácido de fórmula I-8 en que $R_{12}$ es H y, por ejemplo, $R_1$-X- es bencilo y $R_{10}$ es $CH_3$-C(O)-O , y en que estas variables son adicionalmente definidas en el Sumario anterior, es hecho reaccionar con un alcohol tal como metanol, y ácido catalítico tal como ácido sulfurico a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo para obtener el éster de Fórmula I-8 en el que $R_{12}$ es metilo y, por ejemplo, $R_1$-X- es bencilo y $R_{10}$ es hidroxilo, y en el que estas variables son adicionalmente definidas en el Sumario anterior

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3819
Intérprete Jurado del Idioma inglés

Esquema J




Esquema J

El compuesto de Fórmula J-1 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior (véase el Esquema A para su preparación) es hecho reaccionar con una base, tal como metóxido sódico en un disolvente prótico tal como metanol y con acrilato de metilo para obtener el compuesto de Fórmula J-2 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula J-1 se prepara utilizando las condiciones descritas en el Esquema A para la preparación del compuesto de Fórmula A-2 a partir del compuesto de Fórmula A-1

El compuesto de Fórmula J-2 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior es hecho reaccionar con una base, tal como carbonato sódico, en un disolvente prótico o una mezcla de disolventes próticos tal como metanol/agua, a 90°C para obtener el compuesto de Fórmula J-3 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula J-2 es hidrolizado mediante los métodos mencionados en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) para obtener el correspondiente ácido libre de Fórmula J-3 cuyas variables

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

corresponden a las del Sumario anterior

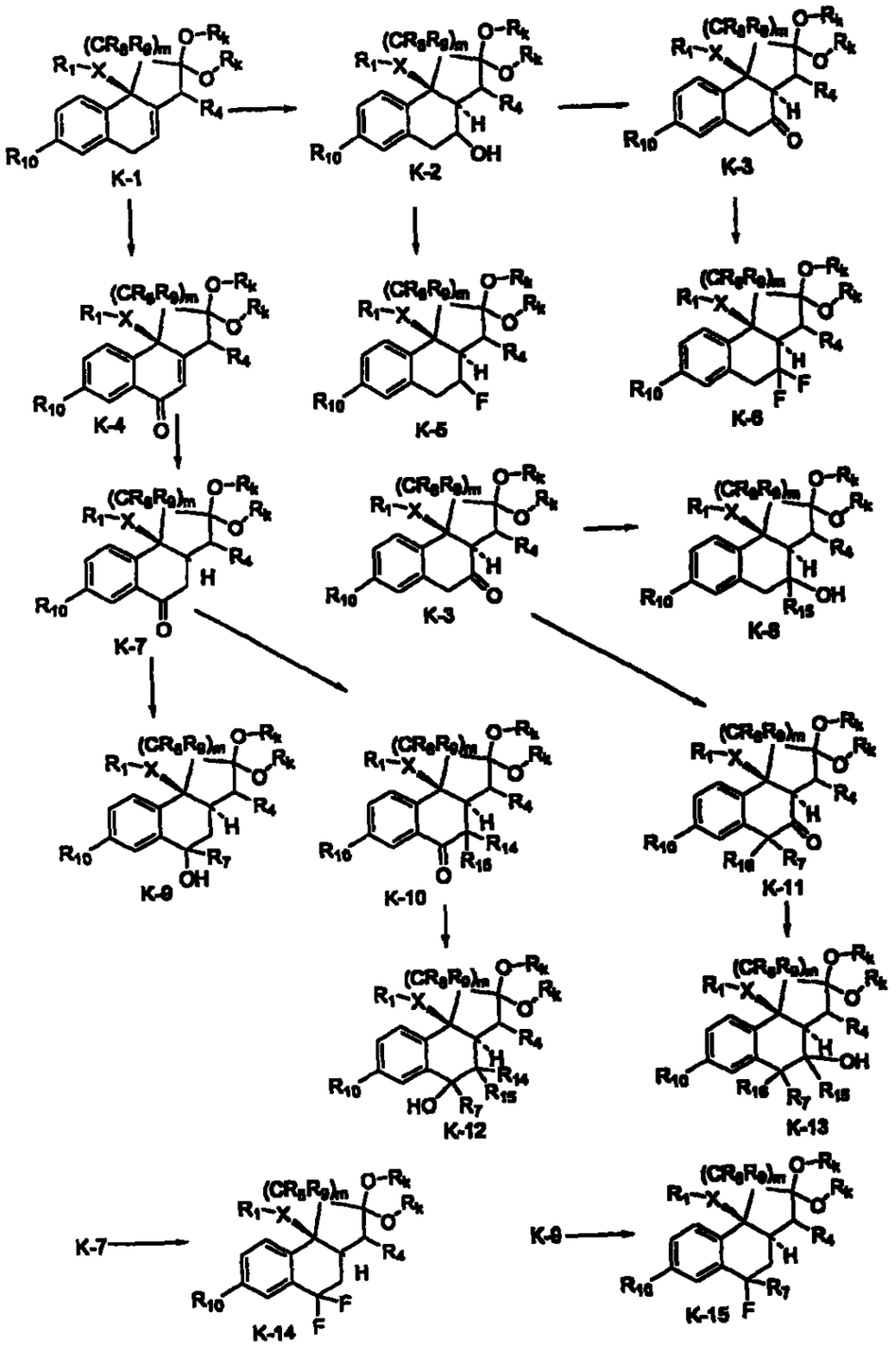
El compuesto de Fórmula J-3 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor, tal como borohidruro sódico, en un disolvente prótico tal como etanol para obtener el compuesto de Fórmula J-4 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula J-4 es preparado a partir del compuesto de Fórmula J-3 de acuerdo con otros métodos de reducción descritos en Modern Synthetic Reactions, Capítulos 2-3, páginas 45-227, compilado por Herbert O House, Academic Press, New York EE UU (1 985)

El compuesto de Fórmula J-5 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior se prepara a partir del compuesto de Fórmula J-4 utilizando $BBr_3$ o $BCl_3$ y yoduro de tetrabutilamonio o bromuro de dimetilboro en un disolvente aprotico tal como diclorometano o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental

El compuesto de Fórmula J-6 se prepara a partir del compuesto de Fórmula J 5 utilizando las condiciones descritas en el Esquema H para la preparación del compuesto de Fórmula H-6 a partir del compuesto de Fórmula H 1

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Esquema K




Esther González García
c/o Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Traducido del idioma inglés

Esquema K

En este Esquema todos los compuestos pueden servir como productos intermedios para los Esquemas A-3 B, C, F, G y H

El compuesto de Fórmula K-1 (preparado del modo descrito en el Esquema A-3) en el que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un reactivo de hidroboración, tal como $BH_3$ en THF en un disolvente aprótico, tal como THF o dioxano a una temperatura de 0°C a 60°C, y es luego tratado con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno e hidróxido sódico acuoso, a una temperatura de 0°C a 60°C, para obtener el compuesto de Fórmula K-2 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-2 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K 1 mediante otros métodos conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 497-498

El compuesto de Fórmula K-2 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST del inglés, diethylaminosulfur trifluoride), en un disolvente aprotico tal como diglimo, a una temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado, para obtener el compuesto de Fórmula K-5 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-5 se prepara a partir del compuesto de Formula K-2 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 353-363

El compuesto de Fórmula K-2 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente oxidante, tal como $(nPr)_3NRuO_4$ y N-oxido de N metilmorfolina en un disolvente, tal como diclorometano a una

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado, para obtener el compuesto de Fórmula K 3 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K 3 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-2 mediante otros métodos de oxidacion conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 604-614

El compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente aprótico, tal como diglimo a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado, para obtener el compuesto de Fórmula K-6 Alternativamente, el compuesto de Formula K-6 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-3 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 353-363

El compuesto de Fórmula K-1 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente oxidante capaz de oxidación alílica, tal como dióxido de selenio ($SeO_2$) y/o peróxido de t-butilo e hidrógeno, o trióxido de cromo en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K-4 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-4 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-2 mediante otros métodos de oxidación conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 592-593

El compuesto de Fórmula K-4 en que $R_k$ es, por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es reducido usando $Pd(OH)_2$ sobre carbono u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

oxido de aluminio (veanse P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press New York EE UU 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1 páginas 1-45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry, Capitulo 3 páginas 111-145), bajo una presión de $H_2$ de 103,4 a 6 894 8 kPa en un disolvente tal como tolueno t-butil-metil-éter o etanol, a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K-7

El compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como metanol o THF a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-9 en que $R_7$ es hidrógeno Alternativamente el compuesto de Fórmula K-9 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-4 mediante otros métodos de reducción conocidos en la tecnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 527-547 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K 7 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con $R_7$-metal tal como $R_7Li$, $R_7MgBr$ o $R_7MgCl$, en el que $R_7$ es, por ejemplo alquilo en un disolvente aprótico, tal como THF o éter dietílico, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del $R_7$-metal y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-9 en que $R_7$ es, por ejemplo alquilo

El compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como metanol o THF, a una

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzuburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

temperatura de 78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-8 en que $R_{15}$ es hidrogeno Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-8 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-3 mediante otros métodos de reducción conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 527-547 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es, por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior ciclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con $R_{15}$-metal, tal como $R_{15}Li$, $R_{15}MgBr$ o $R_{15}MgCl$ en el que $R_{15}$ es por ejemplo, alquilo en un disolvente aprótico tal como THF o éter dietílico a una temperatura de -78°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del $R_{15}$-metal y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-8 en que $R_{15}$ es, por ejemplo, alquilo

El compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es convertido en su anión con una base, tal como hidruro sódico, metóxido sódico o diisopropilamiduro de litio en un disolvente, tal como THF o DMF, a una temperatura de -78°C a 60°C dependiendo de la naturaleza de la base y el disolvente usados La mezcla de reacción se trata con un agente alquilante de Formula $R_{14}$-X, en el que $R_{14}$ es, por ejemplo, alquilo y X es un grupo lábil (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A Capítulo 5 6, para los ejemplos) para obtener el compuesto de Fórmula K-10 en que $R_{14}$ y $R_{15}$ son, por ejemplo, alquilo o hidrógeno o mezclas de estos

El compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato eter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es convertido en su anión con una base, tal como hidruro sódico, metóxido sódico o diisopropilamiduro de litio, en un disolvente, tal como THF o DMF, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza de la base y el

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

disolvente usados La mezcla de reacción se trata con un agente alquilante de fórmula $R_7$-X en el que $R_7$ es, por ejemplo alquilo y X es un grupo lábil (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A, Capítulo 5 6, para los ejemplos) para obtener el compuesto de Fórmula K-11 en que $R_7$ y $R_{16}$ son, por ejemplo alquilo o hidrógeno o mezclas de estos

El compuesto de Fórmula K-10 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como metanol o THF, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-12 en que $R_7$ es hidrógeno Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-12 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-10 mediante otros métodos de reducción conocidos en la tecnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 527-547 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-10 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con $R_7$-metal tal como $R_7$Li $R_7$MgBr o $R_7$MgCl, en el que $R_7$ es por ejemplo alquilo, en un disolvente aprótico tal como THF o éter dietílico, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del $R_7$-metal y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-12 en que $R_7$ es, por ejemplo alquilo

El compuesto de Fórmula K-11 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior ciclico y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como metanol o THF, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-13 en que $R_{15}$ es

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

hidrógeno Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-13 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-11 mediante otros métodos de reducción conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 527-547 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-11 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con $R_{15}$-metal tal como $R_{15}Li$, $R_{15}MgBr$ o $R_{15}MgCl$, en el que $R_{15}$ es, por ejemplo alquilo, en un disolvente aprótico, tal como THF o éter dietílico, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del $R_{15}$-metal y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-13 en que $R_{15}$ es, por ejemplo alquilo

El compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), en un disolvente aprótico, tal como diglimo, a una temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado, para obtener el compuesto de Fórmula K-14 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-14 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-7 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 353-363

El compuesto de Fórmula K-9 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), en un disolvente aprótico tal como diglimo, a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado, para obtener el compuesto de Fórmula K-15 Alternativamente, el compuesto de Formula K 15 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-9 mediante otros

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

métodos de halogenacion conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 353-363

Algunos de los métodos de preparación utiles para preparar los compuestos aquí descritos pueden requenr la protección de una función remota (por ejemplo, una amina primaria una amina secundaria o un carboxilo de los precursores de Fórmula I) La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la función remota y de las condiciones de los métodos de preparación La necesidad de dicha protección es fácilmente determinada por un experto en la técnica El uso de dichos métodos de protección/desprotección está también dentro de la experiencia en la técnica Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T W Green Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, EE UU 1 991

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos de Fórmula I expuestos salvo por el hecho de que uno o mas átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o numero másico diferente de la masa atómica o numero másico que se halla normalmente en la naturaleza Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fosforo fluor y cloro tales como $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{17}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$ $^{18}F$ y $^{36}Cl$, respectivamente Los compuestos del presente invento los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos que contienen los susodichos isótopos y/o otros isotopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento Algunos compuestos isotópicamente marcados del presente invento, tales como, por ejemplo, aquellos en que están incorporados isótopos radiactivos tales como $^{3}H$ y $^{14}C$, son utiles en ensayos sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos Se prefieren particularmente los isótopos tritio es decir $^{3}H$, y carbono-14 es decir, $^{14}C$, por su facilidad de preparación y de detección Además, con sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir $^{2}H$, puede proporcionar ciertas ventajas terapeuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica tal como, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, y, por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula I de este invento y los profármacos de los mismos pueden

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente asequible

Cualesquiera de los compuestos y profármacos del presente invento pueden ser sintetizados en forma de sales farmacéuticamente aceptables para incorporación a diversas composiciones farmacéuticas Como se usa aquí las sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a, las sales hidroclóricas hidrobrómicas hidroyódicas, hidrofluóricas, sulfuricas, sulfónicas, cítricas canfóricas, maleicas, acéticas lácticas, nicotínicas, nítricas, succínicas, fosfóricas, malónicas, málicas, salicílicas fenilacéticas, esteáricas palmíticas, piridínicas, amónicas, piperazínicas, dietilamínicas nicotinamídicas fórmicas, fumáricas, ureicas, sódicas, potásicas, cálcicas magnésicas, zíncicas, líticas cinámicas, metilamínicas, metanosulfónicas, picricas p toluenosulfónicas, naftalenosulfónicas tartáricas, trietilamínicas, dimetilamínicas y tris(hidroximetil)aminometánicas Sales farmacéuticamente aceptables adicionales serán evidentes para quien tiene una experiencia normal en la técnica Cuando existe más de un resto básico, la expresión incluye sales múltiples (por ejemplo una disal)

Algunos de los compuestos de este invento son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable Algunos de los compuestos de este invento son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable Todas las sales citadas incluyendo las disales están dentro del alcance de este invento y pueden prepararse mediante métodos convencionales Pueden prepararse poniendo simplemente en contacto las unidades ácida y básica en un medio acuoso no acuoso o parcialmente acuoso Por ejemplo, la sal mesilato se prepara haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula I con ácido metanosulfónico bajo condiciones estándares Asimismo, la sal hidrocloruro se prepara haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula I con ácido clorhídrico bajo condiciones estándares Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de disoluciones acuosas por liofilización, segun sea apropiado

Además cuando los compuestos y profármacos del presente invento forman hidratos o solvatos estos están también dentro del alcance del presente invento

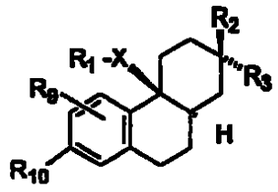
Los compuestos y profármacos del presente invento también incluyen racematos estereoisómeros y mezclas de estos compuestos incluyendo compuestos

Ismael González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3816
Interprete Jurado del idioma inglés

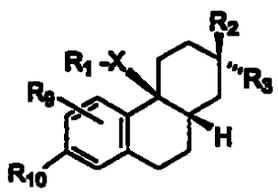
isotopicamente marcados y radiomarcados Dichos isómeros pueden aislarse mediante técnicas de resolución estándares incluyendo cristalización fraccionada y cromatografía quiral en columna

Por ejemplo, los compuestos del presente invento tienen átomos de carbono asimetricos y por lo tanto, son enantiómeros o diastereoisómeros Los diastereoisómeros individuales de las mezclas diastereoisómeras pueden ser separados mediante metodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo cromatografía y/o cristalización fraccionada, a causa de sus diferencias físico/químicas Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereoisómera por reacción con un apropiado compuesto ópticamente activo (por ejemplo un alcohol) separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros Todos los isómeros citados, incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, son considerados parte de este invento

Se prefieren las siguientes configuraciones de los compuestos del presente invento (segun se representan mediante estructuras simplificadas), siendo más preferida la primera configuración




1




2

Además, los compuestos y profármacos del presente invento pueden existir en diversas formas tautómeras incluyendo la forma enólica, la forma ceto y mezclas de las mismas Todas las citadas formas tautómeras están incluidas en el alcance del presente invento

Los agonistas, agonistas parciales y antagonistas del GR, del presente invento, pueden utilizarse para influir en los sistemas básicos del organismo que sustentan la vida, incluyendo el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lipidos el equilibrio de los electrólitos y el agua, y las funciones de los sistemas cardiovascular renal nervioso central, inmune, del musculo esquelético y de los

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzuburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma ingles

demás órganos y tejidos A este respecto, se usan moduladores del GR para el tratamiento de enfermedades asociadas con un exceso o un déficit de glucocorticoides en el organismo Como tales, pueden usarse para tratar lo siguiente obesidad, diabetes enfermedad cardiovascular hipertensión, síndrome X depresión, ansiedad glaucoma virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, del inglés, human immunodeficiency virus) o síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración (por ejemplo enfermedad de Alzheimer y síndrome de Parkinson), potenciación cognitiva síndrome de Cushing enfermedad de Addison osteoporosis, debilidad, enfermedades inflamatorias (tales como osteoartritis, artritis reumatoide asma y rinitis) ensayos de función suprarrenal, infección vírica, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, alergias, cicatrización de heridas comportamiento compulsivo, resistencia a multifármacos, adicción, sicosis anorexia, caquexia síndrome de estrés postraumático, fractura ósea posquirurgica, catabolismo medico y prevención de debilidad muscular

Los compuestos del presente invento, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para inducir una pérdida de peso en animales mamíferos que necesitan o desean perder peso Aunque no se pretende limitar el presente invento a un mecanismo de acción específico, los compuestos del presente invento, isómeros, profármacos y sales de los mismos son capaces de inducir una pérdida de peso mediante una diversidad de mecanismos, tales como supresión del apetito disminución de la ingesta alimentaria, y estimulacion de la tasa metabólica en el tejido periférico, aumentando por ello el gasto energético Además, los compuestos del presente invento, isómeros, profármacos y sales de los mismos son utiles para inducir un reparto más favorable de nutrimentos entre la grasa y el tejido muscular en los animales mamíferos Por lo tanto, aunque no dé necesariamente lugar a una pérdida de peso, este aumento de masa muscular puede ser util en cuanto a prevenir o tratar enfermedades, tales como la obesidad y la debilidad

Además los compuestos del presente invento, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utiles para aumentar el deposito de carne magra, mejorar la relación de carne magra a grasa, y recortar la grasa indeseada de animales no humanos como se describe con más detalle más adelante

Los expertos en la técnica entenderán que, aunque los compuestos,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzuburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma ingles

isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento se emplearán típicamente como agonistas selectivos agonistas parciales o antagonistas, puede haber casos en que se prefiera un compuesto con un perfil mixto para receptor esteroide

Además los expertos en la técnica entenderán que los compuestos isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento incluyendo las composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, isómeros, profármacos y sales, pueden usarse en una gran variedad de terapias de combinación para tratar los estados y enfermedades anteriormente descritos Por lo tanto los compuestos, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento, pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades/estados aquí descritas Por ejemplo, pueden usarse en combinación con agentes farmacéuticos para tratar la obesidad, diabetes, enfermedad inflamatoria, inmunodeficiencia hipertensión, enfermedad cardiovascular infección vírica, HIV, enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson, ansiedad, depresión o sicosis En el tratamiento terapéutico de combinación, tanto los compuestos, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de este invento, como las demas terapias farmacológicas se administran a animales mamíferos (por ejemplo, hombres o mujeres) mediante métodos convencionales

Por ejemplo, los agonistas del receptor glucocorticoide son agentes eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, sin embargo, el tratamiento va a menudo acompañado de efectos secundarios indeseables Estos efectos secundarios incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos siguientes efectos metabólicos ganancia de peso emaciación muscular, descalcificación del esqueleto osteoporosis adelgazamiento de la piel y adelgazamiento del esqueleto Sin embargo, de acuerdo con el presente invento, pueden usarse moduladores del receptor glucocorticoide en combinación con agonistas del receptor glucocorticoide para bloquear algunos de estos efectos secundarios sin inhibir la eficacia del tratamiento De este modo cualquier agonista del receptor glucocorticoide puede ser usado como segundo compuesto en el aspecto de combinación del presente invento Esta combinación incluye el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, tales como artritis (osteoartritis y artritis reumatoide), asma rinitis e inmunomodulación Los ejemplos de moduladores del receptor glucocorticoide incluyen los conocidos en

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

la técnica (muchos de los cuales se describieron anteriormente) así como los nuevos compuestos de Fórmula I del presente invento Más particularmente, los ejemplos de moduladores del receptor glucocorticoide conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a ciertos compuestos no esteroides, tales como 5H-cromeno[3,4-f]quinoleínas que son moduladores selectivos de receptores esteroides, como se describe en la Patente de EE UU nº 5 696 127, y ciertos compuestos esteroides sustituidos en la posición 10 que poseen actividad antiglucocorticoide, y algunos de los cuales tienen actividad glucocorticoide, como se describe en la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 188 396 publicada el 23 de Julio de 1 986 Los ejemplos de agonistas del receptor glucocorticoide incluyen los conocidos en la técnica tales como prednisona (17,21-dihidroxipregnano-1,4-dien-3,11,20-triona), prednilideno [(11$\beta$)-11 17 21-trihidroxi-16-metilenpregna-1 4-dien-3,20-diona], prednisolona [(11$\beta$)-11,17,21-trihidroxipregna-1 4-dien-3,20-diona], cortisona (17$\alpha$ 21-dihidroxi-4-pregnen-3,11,20-triona), dexametasona [(11$\beta$,16$\alpha$)-9-fluoro-11 17 21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dien-3,20-diona], e hidrocortisona (11$\beta$ 17$\alpha$ 21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona) Estos compuestos, que son agonistas del receptor glucocorticoide se administrarán generalmente en forma de una unidad de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto Por ejemplo la prednisona o un fármaco equivalente puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg, dependiendo del estado, la hidrocortisona puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg, dependiendo del estado, y la dexametasona puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 mg, dependiendo del estado Estas dosis se administrarán típicamente de una a dos veces al día y, con fines de mantenimiento algunas veces en días alternos

Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, puede usarse cualquier fármaco colinomimético, tal como donepizilo, como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, puede utilizarse cualquier fármaco antiparkinsoniano tal como L-dopa, bromocriptina o selegilina como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de la ansiedad, puede usarse cualquier fármaco ansiolítico tal como benzodiazepina valium o librium, como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Para el tratamiento de la depresión, puede usarse cualquier antidepresivo triciclico tal como desipramina, o cualquier inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI del inglés, selective serotonin reuptake inhibitor), tal como hidrocloruro de sertralina o hidrocloruro de fluoxetina, como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de sicosis, puede usarse cualquier fármaco antisicótico tipico o atípico, tal como haloperidol o clozapina, como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier inhibidor de aldosa reductasa como segundo compuesto La expresión "inhibidor de aldosa reductasa" se refiere a un compuesto que inhibe la bioconversión de glucosa en sorbitol catalizada por la enzima aldosa reductasa Dicha inhibición es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares [J Malone Diabetes 29 861-864, 1 980 "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control' (Sorbitol en glóbulos rojos, un indicador de control diabético)] A continuación se describen, y se hace referencia a una diversidad de inhibidores de aldosa reductasa, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de aldosa reductasa Los ejemplos de inhibidores de aldosa reductasa útiles en las composiciones y métodos de este invento incluyen, por ejemplo, zopolrestat y otros compuestos tales como los revelados y descritos en el Documento PCT/IB99/00206, presentado el 5 de Febrero de 1 999 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia) y cedido al presente cesionario

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier inhibidor de glucógeno fosforilasa como segundo compuesto La expresión "inhibidor de glucógeno fosforilasa" se refiere a cualquier sustancia o agente, o cualquier combinación de sustancias y/o agentes, que reduce, retrasa o elimina la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa La acción enzimática actualmente conocida de la glucógeno fosforilasa es la degradación del glucógeno por catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico a glucosa-1 fosfato y una macromolécula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo menos que la macromolécula de glucógeno original (hacia la dirección de glucogenólisis) Dichas acciones son fácilmente determinadas por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (por ejemplo, como se describe en el Documento PCT/IB99/00206, presentado el 5 de Febrero de 1 999) En las siguientes solicitudes

Esther González García
c/ Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

de Patente Internacional publicadas WO 96/39384 publicada el 12 de Diciembre de 1 996 y WO 96/39385 publicada el 12 de Diciembre de 1 996 y en la siguiente solicitud de Patente Internacional presentada PCT/IB99/00206, presentada el 5 de Febrero de 1 999, las descripciones de las cuales se incorporan aquí por referencia, se describen una diversidad de estos compuestos

En el aspecto de combinación de este invento puede usarse cualquier inhibidor de sorbitol deshidrogenasa como segundo compuesto La expresión "inhibidor de sorbitol deshidrogenasa" se refiere a un compuesto que inhibe la enzima sorbitol deshidrogenasa la cual cataliza la oxidación de sorbitol a fructosa Dicha inhibición es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (como se describe en la Patente de EE UU numero 5 728 704 y en las referencias en ella citadas) A continuación se describen, y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de sorbitol deshidrogenasa En la Patente de EE UU nº 5 728 704 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia) se describen pirimidinas sustituidas que inhiben la sorbitol deshidrogenasa, reducen los niveles de fructosa y/o tratan o evitan complicaciones diabéticas tales como neuropatía diabética retinopatía diabética, nefropatía diabética, microangiopatía diabética y macroangiopatía diabética

En el aspecto de combinación de este invento puede usarse como segundo compuesto cualquier compuesto antidiabético comercializado conocido A continuación se describen y se hace referencia a, una diversidad de dichos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros compuestos similares Los ejemplos de dichos compuestos utiles en las composiciones y métodos de este invento incluyen, por ejemplo, insulina, metformina, troglitazona (REZULIN®) y sulfonilureas, tales como glipizida (GLUCOTROL®), gliburida (GLYNASE®, MICRONASE®) y clorpropamida (DIABINASE®)

En el aspecto de combinación de este invento puede usarse cualquier agonista $\beta$-adrenérgico como segundo compuesto Los agentes $\beta$-adrenérgicos han sido divididos en tres categorías los subtipos $\beta_1$, $\beta_2$ y $\beta_3$ Los agonistas de receptores $\beta$ provocan la activación de la adenil ciclasa La activación de receptores $\beta_1$ produce aumentos de la frecuencia cardiaca La activación de receptores $\beta_2$ induce relajación del tejido muscular liso, lo que produce una bajada de la presión sanguínea y el inicio de temblores de músculos esqueléticos Se sabe que la

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

activación de receptores $\beta_3$ estimula la lipólisis que es la ruptura de triglicéridos del tejido adiposo en glicerol y ácidos grasos La activación de receptores $\beta_3$ estimula también la tasa metabólica aumentando por ello el gasto energético En consecuencia la activación de receptores $\beta_3$ provoca la pérdida de masa grasa Por lo tanto los compuestos que estimulan receptores $\beta$ son utiles como agentes antiobesidad Los compuestos que son agonistas de receptores $\beta_3$ ejercen una actividad hipoglucémica y/o antidiabética Dicha actividad es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (Solicitud de Patente Internacional, Publicación numero WO 96/35671) A continuación se describen, y se hace referencia a, diversos compuestos sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros agonistas $\beta$-adrenérgicos En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 96/35671 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia), se describen compuestos, tales como aminopiridinas sustituidas, que son agonistas $\beta$-adrenérgicos En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº 93/16189 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia) se describe el uso de agonistas selectivos del receptor $\beta_3$ en combinación con compuestos que modifican la conducta relativa a la comida para el tratamiento de la obesidad

En el aspecto de combinación de este invento puede usarse cualquier agente antiobesidad tiromimético como segundo compuesto Estos compuestos son agonistas selectivos tisulares de hormonas tiroideas Estos compuestos son capaces de inducir una pérdida de peso por mecanismos distintos de la supresión del apetito, tal como por ejemplo por estimulación de la tasa metabólica en el tejido periférico, lo que a su vez produce una pérdida de peso Dicho efecto metabólico es fácilmente medido por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares A continuación se describen y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos sin embargo los expertos en la técnica conocerán otros agentes antiobesidad tiromiméticos Quien tiene una experiencia normal en la técnica sabe bien que la selectividad del efecto termógeno es un requisito importante para un agente terapéutico util en el tratamiento de por ejemplo, la obesidad y estados relacionados

Cualquier compuesto que modifique la conducta relativa a la comida puede ser usado como segundo compuesto de este invento Los compuestos que modifican la conducta relativa a la comida incluyen los agentes anoréxicos, que son compuestos que disminuyen el apetito Dichas clases de agentes anoréxicos son bien

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

conocidas por quien tiene una experiencia normal en la técnica A continuación se describen y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros agentes anoréxicos Además, los agentes siguientes son agentes antiobesidad fenilpropanolamina efedrina, seudoefedrina, fentermina un antagonista del neuropéptido Y (en adelante denominado "NPY"), un agonista de la colecistoquinina A (en adelante denominada CCK-A, del inglés, cholecystokinin-A) un inhibidor de la reabsorción monoamínica (tal como sibutramina) un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico (tal como dexfenfluramina o fenfluramina), un agonista de dopamina (tal como bromocriptina), un agonista o agente mimético del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, un compuesto análogo de la hormona estimuladora de melanocitos, un antagonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, la proteína OB (en adelante denominada "leptina"), un compuesto análogo de leptina, un antagonista de galanina o un inhibidor o reductor de lipasa GI (tal como orlistat) Otros agentes antiobesidad incluyen inhibidores de fosfatasa 1B, agonistas de bombesina deshidroepiandrosterona o compuestos análogos de la misma moduladores del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de orexina antagonistas de la proteína ligante de urocortina y agonistas del péptido 1 de tipo glucagón (insulinotropina) Un inhibidor de la reabsorción monoamínica particularmente preferido es la sibutramina, que puede prepararse del modo descrito en la Patente de EE UU nº 4 929 629 cuya descripción se incorpora aquí por referencia Los agentes serotoninérgicos preferidos incluyen fenfluramina y dexfenfluramina, las cuales pueden prepararse del modo descrito en la Patente de EE UU nº 3 198 834, cuya descripción se incorpora aquí por referencia Un agonista de dopamina particularmente preferido es la bromocriptina la cual puede prepararse del modo descrito en las Patentes de EE UU nºs 3 752 814 y 3 752 888, cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia Otro agente anoréxico preferido es la fentermina, la cual puede prepararse del modo descrito en la Patente de EE UU nº 2 408 345, cuya descripción se incorpora aquí por referencia

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier antagonista del receptor de NPY como segundo componente La expresión antagonista del receptor de NPY" se refiere a compuestos que interaccionan con receptores de NPY e inhiben la actividad del neuropéptido Y en esos receptores, y, por lo tanto son utiles para tratar trastornos asociados con el neuropéptido Y, tales

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

como trastornos alimentarios incluida la obesidad Dicha inhibición es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (tales como los descritos en la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 99/07703) Además los compuestos descritos y a los que se hace referencia más adelante son antagonistas del receptor de NPY, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán también otros antagonistas del receptor de NPY En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación numero WO 99/07703 (cuya descripción es aquí incorporada por referencia) se describen ciertas 4-aminopirrol(3,2-d)pirimidinas como antagonistas del receptor del neuropéptido Y En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 96/14307 publicada el 17 de Mayo de 1 996, la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 96/40660, publicada el 19 de Diciembre de 1 996, la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/03492, la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/03494, y la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/03493 (cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia) se describen compuestos adicionales, tales como derivados de bencilamina sustituidos que son utiles como ligandos específicos del neuropéptido Y

En el tratamiento terapéutico de combinación, tanto los compuestos de este invento como las demás terapias farmacológicas se administran a animales mamíferos (por ejemplo hombres o mujeres) mediante métodos convencionales Como reconocerán los expertos en la técnica las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de este invento y de las demás terapias farmacológicas que se van a administrar a un paciente en un tratamiento terapéutico de combinación dependerán de diversos factores, los cuales incluyen sin limitación, la actividad biológica deseada el estado del paciente y la tolerancia al fármaco

Por ejemplo el segundo compuesto de este invento cuando se administra a un animal mamífero es dosificado en un intervalo de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, realizándose una administración unica o en forma de dosis dividida Particularmente, cuando el segundo compuesto de este invento es (1) sibutramina, la dosificación de sibutramina es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/día preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/día (2) dexfenfluramina, la dosificación de dexfenfluramina

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/día preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/día, (3) bromocriptina la dosificación de bromocriptina es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, y (4) fentermina, la dosificación de fentermina es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/dia a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/día Además, por ejemplo, como se indicó anteriormente, como segundo compuesto de este invento puede usarse una cantidad de un inhibidor de aldosa reductasa que sea eficaz para las actividades de este invento Típicamente, para este invento, una dosificación eficaz para los inhibidores de aldosa reductasa está en el intervalo de aproximadamente 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día en dosis unicas o divididas, preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día en dosis unicas o divididas

Como se indicó anteriormente, los compuestos, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden combinarse en una mezcla con un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para tratar los estados o trastornos biológicos aquí citados en pacientes mamíferos y, más preferiblemente, pacientes humanos El vehículo o agente diluyente particular empleado en estas composiciones farmaceuticas puede tomar una gran variedad de formas que dependen del tipo de administración deseado tal como, por ejemplo,intravenoso oral, tópico, en supositorio o parenteral Además, los compuestos, isómeros, profármacos y sales de los mismos de este invento, pueden administrarse individual o conjuntamente en cualquier forma de dosificación convencional tal como una forma de dosificación oral parenteral rectal o transdérmica

Para administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de disoluciones, suspensiones, tabletas píldoras cápsulas, polvos y similares Se emplean tabletas que contienen varios excipientes, tales como citrato sódico carbonato cálcico y fosfato cálcico junto con varios agentes disgregativos tales como almidón, preferiblemente almidón de patata o tapioca, y ciertos silicatos complejos y junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga Además agentes lubricantes tales como estearato

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

magnésico laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy utiles con fines de formacion de tabletas También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas para cápsulas de gelatinas blanda y dura, a este respecto, los materiales preferidos incluyen además lactosa o azucar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de este invento, pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes saboreadores agentes colorantes agentes emulsivos y/o agentes suspendedores, así como agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diferentes combinaciones similares de los mismos

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa para las composiciones farmacéuticas del presente invento

Con fines de administración parenteral, pueden emplearse disoluciones en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como disoluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua Dichas disoluciones acuosas pueden ser adecuadamente tamponanadas, si fuera necesario, y el agente diluyente líquido puede ser hecho primero isotónico con disolución salina o glucosa suficientes Estas disoluciones acuosas son especialmente adecuadas con fines de inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal A este respecto los medios acuosos estériles empleados son fácilmente obtenibles mediante técnicas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica

Con fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan disoluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (normalmente con una concentración de aproximadamente 0 1% a 5%), similares por lo demás a las anteriores disoluciones parenterales

Para administración tópica, los compuestos del presente invento pueden formularse usando bases humectantes suaves, tales como ungüentos y cremas Vaselina vaselina más siliconas volátiles, lanolina y emulsiones de agua en aceite son ejemplos de bases adecuadas para unguentos

Los métodos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o, a la luz de esta descripción, seran evidentes para los expertos en la técnica Para ejemplos de métodos para preparar composiciones farmacéuticas véase Remington's Pharmaceutical Sciences,

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Mack Publishing Company Easter Pennsylvania, EE UU 15ª edición (1 975)

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento, se administrarán generalmente en forma de una unidad de dosificación (por ejemplo, una tableta cápsula, etc ) con una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto profármaco o sal del mismo, de aproximadamente 0 1 μg/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más particularmente de aproximadamente 1 μg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, y muy particularmente de aproximadamente 2 μg/kg a aproximadamente 100 mg/kg Más preferiblemente, se administrará un compuesto del presente invento en una cantidad de aproximadamente 0 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, y muy preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal Como reconocerán los expertos en la técnica, la cantidad concreta de composición farmacéutica acorde con el presente invento, administrada a un paciente, dependerá de diversos factores, los cuales incluyen sin limitación, la actividad biológica deseada el estado del paciente y la tolerancia al fármaco

Puesto que el presente invento tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/estados aquí descritos con una combinación de ingredientes activos que pueden ser administrados separadamente el invento se refiere también a combinar composiciones farmacéuticas distintas en forma de conjunto El conjunto comprende dos composiciones farmacéuticas distintas un compuesto de Fórmula I, un isomero del mismo, un profármaco del mismo o una sal de dicho compuesto, isomero o profármaco y un segundo compuesto como el anteriormente descrito El conjunto comprende un recipiente, tal como un frasco dividido o un paquete de hojas divididas El conjunto comprende típicamente instrucciones para la administración de los distintos componentes La forma de conjunto es particularmente ventajosa cuando los distintos componentes se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), se administran con intervalos de dosificacion diferentes o cuando el médico que prescribe la receta desea dosificar los componentes individuales de la combinación

Un ejemplo de dicho conjunto es el llamado envase blíster Los envases blister son bien conocidos en la industria de envases y se están usando mucho para envasar formas farmacéuticas de dosificación unitarias (tabletas, cápsulas y similares) Los envases blíster consisten generalmente en una lámina de material

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico, preferiblemente transparente Durante el proceso de envase, se forman cavidades en la hoja de plastico Las cavidades tienen el tamaño y la forma de las tabletas o cápsulas que se van a envasar A continuación, se ponen las tabletas o cápsulas en las cavidades y se cierra herméticamente la hoja de plástico, por la cara opuesta a la dirección en que se formaron las cavidades con la lámina de material relativamente rígido Como resultado las tabletas o cápsulas quedan encerradas en las cavidades existentes entre la hoja de plástico y la lámina La resistencia de la lámina es preferiblemente tal que las tabletas o cápsulas pueden ser sacadas del envase blíster aplicando manualmente presión sobre las cavidades de modo que se forme una abertura en la lámina, por la parte de la cavidad La tableta o cápsula puede ser entonces sacada a través de dicha abertura

Puede ser deseable proporcionar al conjunto un sistema auxiliar de memoria en forma de por ejemplo números próximos a las tabletas o cápsulas, de modo que los numeros correspondan a los días del régimen en el que deben ingerirse las tabletas o cápsulas asi especificadas Otro ejemplo de dicho sistema auxiliar de memoria es un calendario impreso en el cartón que diga, por ejemplo, "Primera Semana Lunes, Martes Segunda Semana, Lunes, Martes , etc Serán muy evidentes otras variaciones de los sistemas auxiliares de memoria Una "dosis diaria" puede ser una unica tableta o cápsula o varias píldoras o cápsulas para tomar en un dia dado Además una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I (o de un isómero profarmaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) puede consistir en una tableta o cápsula mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varias tabletas o cápsulas, y viceversa El sistema auxiliar de memoria deberia reflejar esto

En otra realización específica del invento, se proporciona un dispositivo distribuidor destinado a distribuir las dosis diarias, una cada vez, en el orden de su uso previsto Preferiblemente, el dispositivo distribuidor está provisto de un sistema auxiliar de memoria para facilitar más la conformidad con el régimen Un ejemplo de dicho sistema auxiliar de memoria es un contador mecánico que indica el numero de dosis diarias que se han distribuido Otro ejemplo de dicho sistema auxiliar de memoria es un microchip de memoria alimentado por batería y acoplado a una pantalla de cristal líquido o a una señal de recuerdo audible, que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la ultima dosis diaria y/o recuerda al paciente cuando ha

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

de tomarse la siguiente dosis

Los párrafos siguientes describen formulaciones dosificaciones, etc ejemplares utiles para animales no humanos La administración de compuestos de este invento puede efectuarse oralmente o no oralmente, tal como, por ejemplo, por inyeccion Se administra una cantidad de un compuesto de Fórmula I un isómero, un profarmaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se reciba una dosis terapéuticamente eficaz generalmente una dosis diaria que, cuando se administra oralmente a un animal, es normalmente entre 0,01 y 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre 0,1 y 50 mg/kg de peso corporal Convenientemente la medicación puede ser conducida en el agua potable para que se ingiera una dosificación terapéutica del agente con el suministro diario de agua El agente puede ser directamente dosificado en agua potable, preferiblemente en forma de un concentrado líquido soluble en agua (tal como una disolución acuosa de una sal soluble en agua) Convenientemente el ingrediente activo puede ser también añadido directamente al pienso como tal o en forma de un complemento para alimentación animal también denominado premezcla o concentrado Para la inclusión del agente en el pienso, se emplea más corrientemente una premezcla o concentrado de agente terapéutico en un vehículo Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, según se desee tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa, harina de soja harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza, harina de mazorca y harina de maíz, melaza, urea, harina de huesos y mezclas minerales como las comunmente empleadas en piensos para aves de corral Un vehículo particularmente eficaz es el propio pienso del animal, es decir, una pequeña porción de dicho pienso El vehículo facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el pienso acabado con el que se mezcla la premezcla Es importante que el compuesto sea mezclado a fondo en la premezcla y, posteriormente, en el pienso A este respecto el agente puede dispersarse o disolverse en un agente oleoso adecuado, tal como aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o similar, o en un disolvente orgánico volátil, y luego mezclarse con el vehículo Se apreciará que es posible una gran variación en la proporción de material activo en el concentrado, ya que la cantidad de agente en el pienso acabado puede ser ajustada mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso para obtener el nivel deseado de agente terapéutico

El fabricante de piensos puede mezclar concentrados de alta potencia con

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

un vehiculo proteico tal como harina de aceite de soja u otras harinas, como se describio anteriormente para producir complementos concentrados que sean adecuados para alimentación directa de animales En dichos casos, se deja que los animales consuman el alimento habitual Alternativamente pueden añadirse directamente dichos complementos concentrados al pienso para producir un pienso acabado y nutritivamente equilibrado que contenga un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde con el invento Las mezclas se combinan a fondo mediante procedimientos estándares tales como en una mezcladora de dos cuerpos, para asegurar la homogeneidad

Si el complemento se usa como un aderezo superior para el pienso ayuda igualmente a asegurar una uniformidad de distribución del material activo a través de la parte superior del pienso aderezado

El presente invento tiene varias características veterinarias ventajosas Al veterinario o propietario de un animal doméstico que desea aumentar la magrez y recortar la grasa indeseada de los animales domésticos el presente invento proporciona el medio por el cual esto puede ser llevado a cabo A criadores de aves de corral y cerdos, el uso del método del presente invento proporciona animales más magros que merecen precios más elevados en la industria cárnica

El agua potable y el pienso eficaces para aumentar el depósito de carne magra y mejorar la relación de carne magra a grasa se preparan generalmente mezclando un compuesto del invento con una cantidad de pienso para animales suficiente para proporcionar de aproximadamente $10^{-3}$ a 500 ppm del compuesto en el pienso o el agua

El pienso medicinal preferido para cerdos, ganado vacuno ovejas y cabras contiene generalmente de 1 a 400 gramos de ingrediente activo por tonelada de pienso, siendo normalmente de aproximadamente 50 a 300 gramos por tonelada de pienso la cantidad óptima para estos animales

El pienso preferido para animales domésticos tales como gatos y perros, contiene normalmente de aproximadamente 1 a 400 gramos, y preferiblemente de 10 a 400 gramos de ingrediente activo por tonelada de pienso

Para administración parenteral a animales los compuestos del presente invento pueden prepararse en forma de pasta o glóbulo y administrarse como una implantación, normalmente bajo la piel de la cabeza o de la oreja del animal en que se busca aumentar el depósito de carne magra y mejorar la relación de carne magra

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

a grasa

En general la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto del presente invento para proporcionar de 0,01 a 500 mg de ingrediente activo/kg de peso corporal/día al animal La dosificación preferida para aves de corral cerdos ganado vacuno, ovejas, cabras y animales domésticos está en el intervalo de 0,1 a 50 mg de ingrediente activo/kg de peso corporal/día

Pueden prepararse formulaciones en forma de pasta dispersando el compuesto activo en un aceite farmacéuticamente aceptable, tal como aceite de cacahuete aceite de ajonjolí, aceite de maíz o similar

Pueden prepararse glóbulos que contengan una cantidad eficaz de un compuesto del presente invento mezclando un compuesto del presente invento con un agente diluyente tal como carbowax", cera de carnauba o similares, y puede añadirse un lubricante tal como estearato magnésico o cálcico, para mejorar el proceso de formación de glóbulos

Por supuesto se reconoce que puede administrarse más de un glóbulo a un animal para alcanzar el nivel de dosificación deseado que proporcione el aumento del depósito de carne magra y la mejora de la relación de carne magra a grasa deseados Además se ha hallado que pueden realizarse periódicamente implantaciones durante el periodo de tratamiento del animal con objeto de mantener el nivel apropiado de farmaco en el organismo del animal

La actividad de los compuestos del presente invento es demostrada mediante uno o mas de los ensayos descritos a continuación

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para la identificación de antagonistas/agonistas del receptor glucocorticoide Se transfectan células HeLa que contienen receptores glucocorticoides humanos endógenos, con un plásmido de 3xGRE luciferasa generado mediante procedimientos estándares y un plásmido que confiere resistencia a la neomicina Se generan y caracterizan nuevas líneas celulares sensibles a glucocorticoides Una de dichas líneas celulares, denominada HeLa-GRE9 es usada para determinar la actividad de los compuestos en el receptor glucocorticoide Las células son mantenidas en suero descargado con carbón vegetal y son transferidas a placas de microtitulación de 96 pocillos un día antes del tratamiento con los compuestos de ensayo en diferentes concentraciones ($10^{-12}$ a $10^{-5}$), en ausencia y presencia de agonistas del receptor glucocorticoide conocidos (es decir, dexametasona, e hidrocortisona) durante hasta 24 horas Los tratamientos se llevan

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

a cabo por triplicado Se preparan lisados celulares y se determina la actividad luciferasa usando un luminómetro La actividad agonista se evalua comparando la actividad luciferasa de las células tratadas con el compuesto de ensayo, con la de las células tratadas con el agonista dexametasona La actividad antagonista se evalua comparando la actividad luciferasa de dexametasona en una concentración $CE_{50}$, en ausencia y presencia del compuesto de ensayo La $CE_{50}$ (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima) de la dexametasona se calcula a partir de las curvas de dosis-respuesta

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la inhibición competitiva de la unión del receptor glucocorticoide humano de Tipo II expresado en células Sf9

Protocolo de unión los compuestos se analizan mediante un ensayo de desplazamiento de unión usando el receptor glucocorticoide humano expresado en células Sf9 con $^3$H-dexametasona como ligando El receptor glucocorticoide humano es hecho expresarse en células Sf9 del modo descrito en Mol Endocrinology 4 209, 1 990 Se lisan glóbulos que contienen células Sf9 que expresan el receptor glucocorticoide humano, en recipientes de 1 l, con 40 µl de concentrado 20 mM de AEBSF (Calbiochem LaJolla, California EE UU ) que contiene 50 mg/ml de leupeptina y se añaden 40 ml de tampón de homogeneización El ensayo se lleva a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos, en un volumen final de 130 µl que contiene 200 µg de proteína de lisado de Sf9 y $^3$H-dexametasona 6,9 nM (Amersham Arlington Heights Illinois EE UU ), en presencia de compuestos de ensayo, vehículo de compuestos de ensayo (para cuentas totales) o dexametasona en exceso (dexametasona no radiactiva 7 µM para determinar la unión inespecífica), en un volumen apropiado de tampón de ensayo Todos los compuestos se analizan por duplicado en 6 concentraciones (intervalo de concentración de 0,1-30 nM o 3-1 000 nM) Los compuestos de ensayo se diluyen de un concentrado 25 mM en DMSO al 100% con EtOH al 70% y se añaden en un volumen de 2 µl Una vez que se han realizado todas las adiciones las placas son sacudidas, cerradas herméticamente con cinta obturadora e incubadas a 4°C durante la noche

Tras la incubación durante la noche las cuentas no unidas se separan con carbón vegetal revestido con dextrano del modo siguiente se añaden 75 µl de carbon vegetal revestido con dextrano (5,0 g de carbon vegetal activado y 0,5 g de dextrano volumen ajustado a 100 ml con tampón de ensayo), y las placas se

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

sacuden y se incuban a 4°C durante cinco minutos Luego se centrifugan las placas con una centrífuga refrigerada de sobremesa a la velocidad máxima durante 15 minutos Se ponen 100 µl del sobrenadante de cada pocillo en una placa de PET de 96 pocillos con 200 µl de cóctel de centelleo, y se realiza una cuenta en un contador beta (1450 MicroBeta Trilux, de Wallac, Turku, Finlandia)

Análisis de datos tras restar la unión inespecífica, las cuentas unidas se expresan como % de las cuentas totales La respuesta de concentración de los compuestos de ensayo es ajustada a una curva sigmoidea para determinar la $CI_{50}$ (concentración de compuesto que desplaza el 50% de las cuentas unidas)

Reactivos tampón de ensayo 2 0 ml de Tris 1 M 0,2 ml de EDTA 0,5 mM, 77 1 mg de DTT y 0,243 g de molibdato sódico en un volumen de 100 ml de agua, tampon de homogeneización 2 0 ml de $K_2HPO_4$ 0,5 M (pH de 7 6), 20 µl de EDTA 0 5 M (pH de 8,0) 77,1 mg de DTT y 0,486 g de molibdato sódico en un volumen de 100 ml de agua

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la selectividad del receptor Se transfectan transitoriamente células T47D de ATCC que contienen progesterona humana endógena y receptores mineralcorticoides con una 3xGRE-luciferasa utilizando Lipofectamine Plus (GIBCO-DRL, Gaithersburg, Maryland EE UU ) Veinticuatro horas después de la transfección, las células son mantenidas en suero descargado con carbón vegetal y son transferidas a placas de microtitulación de 96 pocillos Al día siguiente las células son tratadas con los compuestos de ensayo en diferentes concentraciones ($10^{-12}$ a $10^{-5}$), en ausencia y presencia de un conocido agonista del receptor de progesterona (progesterona) y un conocido agonista del receptor mineralcorticoide (aldosterona) durante hasta 24 horas Los tratamientos se llevan a cabo por triplicado Se preparan lisados celulares y se determina la actividad luciferasa usando un luminómetro La actividad agonista se evalua comparando la actividad luciferasa de las células tratadas con el compuesto solo con la de las células tratadas con el agonista progesterona o aldosterona La actividad antagonista se evalua comparando la actividad luciferasa de progesterona o aldosterona en una concentración $CE_{50}$, en ausencia y presencia del compuesto La $CE_{50}$ (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima) de la progesterona y la aldosterona se calcula a partir de curvas de dosis-respuesta

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la actividad antidiabetes y antiobesidad Se usa el ratón ob/ob diabético obeso para evaluar la

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

actividad antidiabetes y antiobesidad de los compuestos Se administra el compuesto de ensayo durante 2 a 10 días, a machos de ratón ob/ob de 6 a 10 semanas de edad ( Jackson Labs, Bar Harbor Maine EE UU ) Se determinan los niveles plasmáticos de glucosa midiendo la glucosa de muestras obtenidas por sangría orbital La glucosa se cuantifica usando un Abbott Autoanalyzer (Abbott Incorporated, Abbott Park, Illinois EE UU ) La ingesta alimentaria se determina diariamente por diferencia de pesos

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir la inducción de actividad tirosina aminotransferasa (TAT) hepática por agonistas glucocorticoides en ratas conscientes

Animales se usan machos de rata Sprague-Dawley (de Charles River, Willmington Massachusetts EE UU ) de 90 g de peso corporal (con cápsulas suprarrenales intactas o sometidos a suprarrenalectomía al menos una semana antes de la exploración) Las ratas se alojaron bajo condiciones estándares durante 7-10 dias antes de ser usadas en la exploración

Protocolo experimental Se administra el compuesto de ensayo, vehículo o testigo positivo (Ru486) por vía intraperitoneal, oral, subcutánea o intravenosa (vena de la cola) a las ratas (normalmente 3 por grupo de tratamiento) El vehículo de dosificación para los compuestos de ensayo es típicamente uno de los siguientes PEG 400 al 100%, metilcelulosa al 0,25% en agua etanol al 70% y HCl 0,1 N, y los compuestos se analizan con dosis en el intervalo de 10 a 125 mg/kg Las dosis de los compuestos se administran en un volumen de 1,0 ml/100 g de peso corporal para la via oral o 0,1 ml/100 g de peso corporal para las demás vías de administración 10 minutos después de la administración del compuesto de ensayo, se inyecta dexametasona (intraperitonealmente, 0 03 mg/kg en un volumen de 0,1 ml/100 g) o vehículo a las ratas Para preparar la disolución de dosificación de dexametasona, se disuelve dexametasona (de Sigma St Louis Missouri, EE UU ) en etanol al 100% y se diluye la disolución con agua (final etanol al 10% agua al 90%, volumen/volumen) En cada exploración se incluyen los grupos tratados con vehículo - vehículo vehículo dexametasona y Ru486 dexametasona Los compuestos se analizan frente a dexametasona sola Tres horas después de la inyección de dexametasona las ratas son sacrificadas por decapitación Se corta una muestra de hígado (0 3 g), se pone en 2,7 ml de tampón enfriado con hielo, y se homogeneiza con un polytron Para obtener citosol se centrifuga el producto de homogeneiza-

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

ción hepático a 105 000 g durante 60 minutos y se guarda el sobrenadante a -80°C hasta su analisis Se determina la actividad TAT en 100 µl de una dilución 1 20 del obrenadante a 105 000 g, usando el método de Granner y Tomkins (Methods in Enzymology 17A 633-637, 1 970) y un tiempo de reacción de 8-10 minutos La actividad TAT se expresa como micromoles de producto/min/g de hígado

Interpretación los datos de tratamiento se analizan usando un análisis de varianza (ANOVA) con un análisis posterior de diferencia menos significativa protegida (PLSD del inglés, protected least significant difference) Se considera que los compuestos son activos en este ensayo si la actividad TAT en el grupo pretratado con compuesto antes de la administración de dexametasona está significativamente ($P < 0\ 05$) disminuida con respecto a la actividad TAT en el grupo tratado con vehículo-dexametasona

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar el efecto de un compuesto sobre dos genes típicos que están suprarregulados durante una respuesta inflamatoria Este ensayo, la inhibición glucocorticoide de interleuquina 1 (Il-1) induce la producción de metaloproteinasa 1 matricial (MMP-1, del inglés, matrix metalloproteinase-1) e interleuquina 8 (Il-8) en células de condrosarcoma humano, se lleva a cabo del modo siguente se utilizan células SW 1353 de condrosarcoma humano (obtenidas de ATCC), de la pasada 12 a la pasada 19, en un ensayo en formato de 96 pocillos Las células se cultivan hasta confluencia en placas de 96 pocillos en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) con suero bovino fetal al 10%, y se incuban a 37°C con $CO_2$ al 5% Después de 24 horas, el medio que contiene suero es separado y es sustituido por 200 µl/pocillo de DMEM que contiene 1 mg/l de insulina 2 g/l de producto de hidrólisis de lactalbumina, y 0,5 mg/l de ácido ascórbico realizándose otra incubación a 37°C con $CO_2$ al 5% A la mañana siguiente, el medio exento de suero es separado y es sustituido por 150 µl/pocillo de medio fresco exento de suero, que contiene +/- 20 ng/ml de Il-1β, +/- dexametasona 5 nM y +/- compuesto Todas las condiciones se completan por triplicado usando sólo los 60 pocillos interiores de la placa de 96 pocillos Los pocillos exteriores de la placa contienen 200 µl de DMEM exento de suero Las placas se incuban a 37°C con $CO_2$ al 5% 24 horas después de la adición de Il-1, se saca una muestra de 25 µl de cada pocillo bajo condiciones asépticas, para el análisis de la producción de Il-8 Las muestras se guardan a -20°C hasta el momento del análisis La producción de Il-8 se evalua usando el sistema ELISA Quantikine de R&D Systems (D8050) para Il-8

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

humana sobre muestras diluidas 60 veces en el RD5P Calibrator Diluent, siguiendo el protocolo del fabricante El porcentaje del testigo de Il-1 medio es determinado para la media de cada una de las muestras triplicadas después de la sustracción de la señal media de las células no tratadas Las $CI_{50}$ son determinadas a partir de gráficos lineales logarítmicos del porcentaje de testigo frente a la concentración de inhibidor 72 horas después de la adición de Il-1, el medio restante es recogido y guardado a 20°C hasta el momento del análisis de la producción de MMP-1 La producción de MMP-1 es evaluada mediante el sistema ELISA Bio-Trak de Amersham (RPN2610) para MMP-1 sobre 100 $\mu$l de muestra neta, siguiendo el protocolo del fabricante

El porcentaje del testigo de Il-1 medio es determinado para la media de cada una de las muestras triplicadas después de la sustracción de la señal media de las celulas no tratadas Las $CI_{50}$ son determinadas a partir de gráficos lineales logarítmicos del porcentaje de testigo frente a la concentración de inhibidor Se ha demostrado que la dexametasona es un buen inhibidor testigo positivo de la expresión tanto de Il-8 como de MMP 1 ($CI_{50}$ = 5 nM)

Se prefieren los compuestos del presente invento siguientes

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Acido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1,2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3 piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N (2 piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenol 1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(3 3 3-trifluoropropil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a (fenilmetil)-2-(3 3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(3 3 3-trifluoropropil)-, (4bS,7S,8aR)-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7–hidroxi-7-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS,7R,8aR)-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil-, (4bS 7R,8aR)-

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a (fenilmetil)-2-(trifluorometil)- (2R,4aS,10aR)-, y

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-, (4bS,7R,8aR)-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLOS

Preparacion 1 1 Bencil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

Se calentó a reflujo durante la noche sobre un colector Dean-Stark una disolucion de 51 g (0,289 moles) de 6-metoxi-2-tetralona de Fórmula A-1, en la que D es C $R_{10}$ es metoxilo y cada uno de $R_{14}$, $R_{15}$ y $R_{16}$ es H, y 24 2 ml (0,289 moles) de pirrolidina en 1,5 l de tolueno Tras la eliminación azeotrópica del agua, la mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada hasta un aceite y el residuo fue disuelto en 725 ml de dioxano Se añadieron 52 ml (0,434 moles) de bromuro de bencilo a esta disolución y se calentó la disolución resultante a reflujo durante la noche Se añadió agua (100 ml) a la disolución y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas más La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiental vertida en un disolución 1 N de HCl y sometida 3 veces a extracción con EtOAc Las capas orgánicas fueron lavadas con $H_2O$ y con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y luego fueron secadas sobre $Na_2SO_4$, filtradas y evaporadas hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 15% en hexanos, para obtener 65,2 g del producto del título de esta Preparación en forma de aceite amarillo (85%), IR (neto) 2 937, 1 712, 1 500 $cm^{-1}$, Resonancia magnética nuclear de $^1H$ ($^1H$-NMR, del inglés, $^1H$-nuclear magnetic resonance) (400 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 2 41-2,59 (m, 3H), 2,76 (dt, 1H, J = 5,4, 15,5), 3 15 3 70 (m, 2H), 3 67 (t 1H, J = 6,3), 3,77 (s, 3H), 6,67-6,70 (m, 2H), 6,81 (d, 1H J = 8,1) 6,87-6,89 (m 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), $^{13}C$-NMR (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta$ 27 44 38,19 39 19 54,13, 55 14, 112 11, 112,96, 126,30, 128,07, 128,26, 129 35 129,53, 138,05, 138,20, 158 30, 212 41, espectrometría de masas (MS, del inglés mass spectrometry) m/z 267 $(M+H)^+$

Preparación 2 1(R)-Bencil-6-metoxi-1(S)-(3-oxo-butil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

Se calentó a reflujo durante la noche, sobre un colector Dean-Stark, una disolucion de 62 g (0 23 moles) del producto del título de la Preparación 1 y 28 ml (0 23 moles) de (S)-(-)-alfa-metil-bencilamina recién destilada, en 100 ml de tolueno Tras la eliminación azeotrópica del agua se enfrió la disolución imínica a 0°C y se añadieron gota a gota a la disolución 21 ml (0,26 moles) de metil-vinil-cetona recién destilada La disolución fue agitada a 0°C durante 30 minutos y luego fue calentada a 40°C durante la noche Se enfrió la disolución de reacción a 0°C, se añadieron 17

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

ml de ácido acético y 14 ml de $H_2O$ y se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental durante 2 horas Se vertió la disolución en $H_2O$ y se sometió tres veces la mezcla a extracción con EtOAc Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl 1 N, $H_2O$ y una disolución saturada de $NaHCO_3$, y luego fueron secadas sobre $Na_2SO_4$, filtradas y evaporadas hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía en $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% a EtOAc al 35% en hexanos, para obtener 48 g del producto del título de esta Preparación en forma de sólido amarillo $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 1 38 (s, 3H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,64 (ddd, 1H J = 2,1, 4,5, 13), 1 97 (s ancho 1H), 2,20 (dt, 1H, J = 4,5, 13), 2,59 (d, 1H J = 6,6), 3,08 (d, 1H J = 18), 3,16 (d, 1H J = 16), 3,33 (dd, 1H, J = 6,6, 18), 3,62 (d, 1H, J = 16), 3 72 (s 3H) 6,57 (d 1H, J = 2 5), 6,67 (dd 1H, J = 2 5 8,8), 7,00-7,23 (m, 6H), $^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta$ 27,90, 32,79, 34,40, 38,43, 41,49, 53,51, 55,12, 58 47 79,06 112 05, 113,09, 125,37, 127,63, 127 69, 130 27, 132,21, 135,45, 138 65, 157,88, 213,49 MS, m/z 337 $(M+H)^+$, 319 $(M-OH)^+$

Preparación 3 — 1(S)-Bencil-6-metoxi-1(R)-(3-oxo-butil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona

El producto del título de esta Preparación se preparó usando un método análogo al de la Preparación 2 utilizando (R)-(+)-alfa-metil-bencilamina en la formación de la imina inicial Partiendo de 4,64 g de 1-bencil-6-metoxi-3 4-dihidro-1H naftalen-2-ona, se produjeron 3,58 g del producto del título de esta Preparación en forma de sólido amarillo $^1$H NMR (400 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 1 38 (s, 3H), 1,40-1,51 (m 2H) 1 64 (ddd 1H, J = 2 1 4,5, 13) 1 97 (s ancho, 1H), 2,20 (dt, 1H, J = 4 5 13) 2,59 (d 1H, J = 6,6), 3,08 (d, 1H, J = 18), 3,16 (d 1H, J = 16), 3,33 (dd 1H J = 6 6 18) 3 62 (d 1H, J = 16), 3,72 (s 3H) 6 57 (d 1H, J = 2 5), 6 67 (dd 1H J = 2,5 8,8), 7,00-7,23 (m, 6H), $^{13}$C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta$ 27 90 32 79 34,40 38 43, 41 49 53,51, 55 12, 58 47, 79 06, 112 05, 113,09, 125 37 127 63, 127,69, 130 27 132,21 135,45 138,65, 157,88, 213,49, MS, m/z 337 $(M+H)^+$, 319 $(M-OH)^+$

Preparación 4 — 2(3H)-Fenantrenona, 4a-[(4-isopropilaminofenil)metil]-4,4a 9,10-tetrahidro-7-hidroxi-, (S)-

Se añadieron 373 mg de $NaBH(OAc)_3$ a temperatura ambiental, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución agitada de 200 mg del producto del título de la Preparación 18 en 0 216 ml de AcOH, 3 ml de acetona y 3 ml de dicloroetano Se

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3816
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas y luego se nfoco la reacción con una disolución saturada de $NaHCO_3$ La mezcla fue sometida i extraccion con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente, proporcionó 108 mg del producto del título de esta Preparación en forma de polvo blanco (47%) MS, m/z 362 $(M+H)^+$

Preparación 5 2(1H)-Fenantrenona, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-, (4aS-cis)-

Se sacudió durante 2 días, bajo una presión de $H_2$ de 344,7 kPa, una disolución de 255 mg del producto del título de la Preparación 19 en 0,11 ml de formaldehído (37% en peso/peso) 255 mg de $Pd(OH)_2$ al 5%/C y 10 ml de EtOH La mezcla fue filtrada y fue concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 40% en hexanos, proporcionó 133 mg (48%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo blanco esponjoso MS, m/z 450 $(M+H)^+$

Preparacion 6 Ácido 1-naftalenopropanoico, 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-oxo-1-(fenilmetil)-, éster metílico

Se añadieron 31 ml de NaOMe 0,5 M/MeOH, a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución de 3,18 g del compuesto del título de la Preparación 1 en 30 ml de MeOH anhidro Se agitó enérgicamente esta disolución mientras se añadian gota a gota a -15°C 1 5 ml de acrilato de metilo recién destilado La mezcla e agito durante 1 hora a 0°C y luego se dejó que se asentara durante 5 minutos Se recogió el precipitado por filtración y se lavó la torta de filtración con MeOH para obtener 2 g (52%) del producto del título de esta Preparación en forma de sólido blanco MS m/z 353 $(M+H)^+$

Preparación 7 Ácido 1-naftalenopropanoico, 1,2,3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-oxo-1-(fenilmetil)-

Se calentó a reflujo durante 30 minutos, una disolución de 200 mg del producto del título de la Preparación 6 y 92 mg de $Na_2CO_3$ en 8 ml de MeOH y 10 ml de agua Se enfrió la mezcla y se ajustó su pH a aproximadamente 5 con una disolución 1 N de HCl Se añadió NaCl hasta obtener una disolución saturada La disolución fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Se obtuvo el producto del título de esta Preparación en forma de sólido blanco, con un rendimiento de 98% MS m/z 339 $(M+H)^+$

Preparación 8 — 3H-Nafto[2 1-b]piran-3-ona, 1,2,4a 5,6,10b-hexahidro-8-metoxi-10b-(fenilmetil)-

Se añadieron 67 mg de borohidruro sódico a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 199 mg del producto del título de la Preparación 7 en 5 ml de etanol La mezcla fue luego dejada en agitación durante la noche a temperatura ambiental La disolución fue luego acidificada hasta un pH de 1 con una disolución 1 N de HCl sometida a extracción con EtOAc (x3), secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía en capa fina (TLC del inglés thin layer chromatography) de $SiO_2$, de tipo preparativa, usando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente, proporcionó 73 mg (37%) del producto del título de esta Preparación en forma de polvo blanco esponjoso MS m/z 323 $(M+H)^+$

Preparación 9 — 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-{3-[4-(t-butildimetilsiloximetil)fenil]-2-propenil}- {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 35

Preparacion 9a — Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b-(2-acetaldeshidro)-4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (0,12 g), trietilamina (1,8 g) y cloruro de dimetilcarbamilo (1,6 g) a una disolución agitada de 4a(2H)-fenantrenoacetaldehído, 2-(1-propinil)-1 3,4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-,[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- (1 5 g) en THF Tras 18 horas, la mezcla heterogénea fue sofocada con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y fue sometida a extracción con acetato de etilo La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y fue concentrada in vacuo El aceite resultante fue purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 30-50 %/hexanos) para obtener el compuesto del título de esta Preparación en forma de sólido incoloro (2,3 g)

Preparación 10 — Acido carbámico, dimetil- éster 4b-(2-hidroxietil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Se añadió una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en ciclohexano (8 ml) a una disolución agitada y enfriada (-78°C) del producto del título de la Preparacion 9a (2 3 g) en tetrahidrofurano (60 ml) Tras 2,5 horas, se sofocó la reacción con una disolución 0 5 M de tartrato de sodio y potasio, y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiental La mezcla de dos fases fue sometida a extracción con acetato de etilo (3x), y los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo para obtener una espuma incolora Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50-75%/hexanos) proporcionó el producto del título de esta Preparacion en forma de espuma incolora (1,9 g)

Preparacion 11 8-R,Sa-Bencil-6-etoxi-3,7,8,8a-tetrahidro-2H-naftalen-1-ona

Se calentó a 80°C durante 1,5 horas, una disolución de 8-R,Sa-bencil-3 4 8 8a-tetrahidro 2H,7H-naftalen-1,6-diona (5,0 g), ortoformiato de trietilo (13 ml), ácido p toluenosulfónico (200 mg) y etanol (1,5 ml) en tolueno (100 ml) La disolución de reacción fue enfriada diluida en éter dietílico lavada con NaOH 1 N, agua y salmuera secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener un aceite rojo Una filtración (éter dietílico al 20 %/hexanos) a través de un lecho de Florisil® proporcionó el producto del título de esta Preparación en forma de sólido rojo (5 7 g)

Preparación 12 (cis/trans)-8-R Sa-Bencil-6-etoxi-3 4 4a,5,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona

Una disolución del producto del título de la Preparación 11 (2 g) en etanol (56 ml) fue hidrogenada sobre carbonato de estroncio al 2% (0,2 g), bajo una presión de $H_2$ de 101 3 kPa, durante 4 5 horas Tras la separación del catalizador por filtracion y la concentración in vacuo del producto de filtración, los isómeros trans y cis del producto del título de esta Preparación fueron separados por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-2%/hexanos) El isómero cis (0 1 g) se separó primero por elución, mientras que el isómero trans (1,2 g) fue el predominante

Preparación 13 (trans)-8-R,Sa-Bencil-2-bromo-6-etoxi-3,4,4a,5,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona

Se añadió una disolución de (trans)-8-R,Sa-bencil-6-etoxi-3,4,4a,5,8,8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona (0,25 g) en tetrahidrofurano (4 ml) a una disolución agitada y enfriada (0°C) de diisopropilamiduro de litio [preparado a partir de diisopropilamina (0 17 ml) y n-butil-litio (0 42 ml 2,5 M en hexanos)] en tetrahidrofu-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

rano (9 ml) Tras 30 minutos, se enfrió la disolución a -78°C y se añadió una disolucion de N-bromosuccinimida (0 2 g) en tetrahidrofurano (9 ml) Tras 1 hora, la reacción fue sofocada con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, la mezcla de reacción fue sometida a extracción con éter dietílico y las capas orgánicas fueron combinadas secadas sobre sulfato sódico y concentradas in vacuo El aceite resultante fue purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 0-1%/hexanos) para obtener el compuesto del título de esta Preparación en forma de aceite (200 mg) El isómero cis del producto del título de la Preparación 12 puede ser hecho reaccionar análogamente

Preparación 14 (trans)-8a-Bencil-2-bromo-hexahidro-naftalen-1,6-diona

Se agitó durante 2 horas una disolución del producto del título de la Preparación 13 (0 15 g) en una disolución de etanol (8 ml) que contenía ácido sulfurico concentrado al 2 5% y agua al 1% La disolución de reacción fue diluida con éter dietílico, lavada con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener un aceite Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de esta Preparación en forma de solido incoloro (53 mg) El isómero cis puede ser hecho reaccionar similarmente

Preparación 15 (trans)-8-R Sa-Bencil-6-etoxi-1-oxo-1,2,3,4 4a,5,8,8a-octahidro-naftalen-2-carbaldehído

Se añadió t-butóxido potásico (15,6 ml 1 M en THF) a una disolución agitada y enfriada (0°C) del isómero trans del producto del título de la Preparación 12 (2 1 g) y formiato de etilo (2 2 g) en tetrahidrofurano (8 ml) La disolución de reacción fue mantenida a 0°C durante 0,5 horas y a temperatura ambiental durante 6 horas sofocada con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y sometida a extracción con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo para obtener el compuesto del título de esta Preparación en forma de aceite rojo (2,3 g)

Preparación 16 Fenol 4-[4-(cloroetinil)-4 hidroxi-1-(fenilmetil)ciclohexil]-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 8 MS, m/z 342 $(M+1)^+$

Preparación 17 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del Idioma Inglés

4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4aS-cis)-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 7 MS, m/z 323 $(M+1)^+$

Preparacion 18 2(3H)-Fenantrenona, 4a-[(4-aminofenil)metil]-4,4a,9 10-tetrahidro-7-hidroxi-, (S)-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 3 MS, m/z 321 $(M+1)^+$

Preparación 19 2(1H)-Fenantrenona, 4a-[(3-aminofenil)metil]-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-, (4aS-cis)-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en la Preparación 5 MS, m/z 322 $(M+1)^+$

Preparación 20 Piridina, 3-[{[(2R 4'aS,10'aR)-3' 4' 4'a,9',10',10'a-hexahidro-4 a-(fenilmetil)espiro[oxirano-2,2'(1'H)-fenantren]-7'-il]oxi}metil]-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS, m/z 413 $(M+1)^+$

Preparación 21 Piridina 3-[{[(2R,4'aS 10'aR)-3',4',4'a,9',10',10'a-hexahidro-4'a-(fenilmetil)espiro[oxirano-2,2'(1 H)-fenantren]-7 -il]oxi}metil]-2-metil-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS m/z 427 $(M+1)^+$

Preparación 22 Piridina, 2-[{[(2R,4'aS,10 aR)-3',4',4'a,9',10',10'a-hexahidro-4'a-(fenilmetil)espiro[oxirano-2,2'(1'H)-fenantren]-7'-il]oxi}metil]-

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS, m/z 413 $(M+1)^+$

Ejemplo 1 2(3H)-Fenantrenona 4,4a,9,10-tetrahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)-, (S)-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Una disolución de 48 g (143 milimoles) del producto del título de la Preparación 2 y 71 ml de disolución 1 M de metóxido sódico en 100 ml de metanol fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y luego fue calentada a 75°C durante 3 horas Se enfrió la disolución a 0°C, se añadieron 8,2 ml de ácido acético gota a gota y se concentró la disolución hasta un aceite El aceite fue disuelto en EtOAc y la disolución fue lavada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y evaporada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía en $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% a EtOAc al 35% en hexanos, para obtener 44 g de 2(3H)-fenantrenona 4 4a,9,10-tetrahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)-, (S)-, en forma de polvo de color blanco pálido (60% a partir de 1-bencil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona) Una recristalización en EtOAc/hexano proporcionó 35 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco cristalino Punto de fusión de 101-102°C, IR (neto) 1 667 1 500 $cm^{-1}$ $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$ 1 83-1 90 (m, 1H), 2,02 (dt, 1H, J = 5 5, 14) 2,27 (dt, 1H, J = 4,3, 14), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 3H), 3 14 (d 1H J = 13), 3 21 (d 1H J = 13), 3 78 (s 3H), 5,96 (s, 1H), 6,54 (d, 1H, J = 2 6) 6 71 (d, 2H, J = 7 1) 6 77 (dd, 1H, J = 2,6, 8,7), 7,06-7,23 (m, 4H), $^{13}$C-NMR (100 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 30 71 32 10 34 62, 36,09, 43,62, 46 36, 55,20, 112 78 112,84, 125 53, 126,68, 127,96, 128,12 130 08, 133,01, 137,24 137 28 157 75 169 16 198 81, MS, m/z 319 $(M+H)^+$ Análisis calculado para $C_{22}H_{22}O_2$ C 82 99 H 6 96 N, O Hallado C, 83,21 H, 7,08, N, <0,10

Ejemplo 2 2(3H)-Fenantrenona, 4 4a,9,10-tetrahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)-, (R)-

El producto del título de esta preparación se preparó usando un método análogo al del Ejemplo 1 Partiendo de 3 53 g del producto del título de la Preparación 3 se produjeron 2 78 g del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo de color blanco pálido (51% a partir de 1-bencil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona) Una recristalización en EtOAc/hexano proporcionó 2,15 g del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco cristalino Todas las constantes físicas son iguales que la presentadas para el producto del título del Ejemplo 1 Análisis calculado para $C_{22}H_{22}O_2$ C, 82,99, H, 6,96, N, O Hallado C, 83,17, H, 7,13, N, <0,10

Ejemplo 3 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, (S)-

Se añadieron 300 ml de una disolución 1 M de tricloruro de boro en cloruro

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

de metileno a una disolución agitada de 40 g (0,126 moles) del producto del título del Ejemplo 1 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1) y 46 5 g (0 126 moles) de yoduro de tetrabutilamonio en 630 ml de diclorometano a -78°C bajo una atmósfera de $N_2$ Se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental durante 1,5 horas, se vertió la misma en hielo en exceso y se agitó rápidamente la mezcla durante la noche La mezcla fue sometida a extracción con diclorometano secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación mediante cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% a EtOAc al 60% en hexanos, proporcionó 33,3 g del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo de color blanco pálido (87%) $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 1,81-2 00 (m, 2H), 2,26 (dt, 1H J = 4 2 13) 2,40 (dd 1H, J = 4 5, 18), 2 53 (ddd, 1H J = 1 7, 5,6, 14), 2 58 2 80 (m 3H) 3 20 (d, 1H, J = 13), 3 26 (d 1H J = 13), 5,92 (s, 1H) 6,45 (d 1H J = 2 5) 6,67 (dd 1H J = 2 5, 8,5), 6,76 (d, 2H, J = 6 6), 7,05-7,14 (m, 4H) $^{13}$C NMR (100 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 30,22, 32,03, 34 08 36,04, 43,73, 45 97 113 76 113 91 124 50 126 25 127,49, 127,94 129 84, 131,86 137 0, 137 71 155 34, 171 73 200,33, MS, m/z 305 $(M+H)^+$

Ejemplo 4 — 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, (R)-

El producto del título de este Ejemplo se preparó usando un método análogo al del Ejemplo 3 Partiendo de 1 8 g del producto del título del Ejemplo 2, se produjeron 1 3 g del producto del título de este Ejemplo en forma sólico blanco (75%) Todas las constantes físicas son iguales que la presentadas para el producto del título del Ejemplo 3

Ejemplo 5 — 2,7 Fenantrenodiol, 2,3,4,4a,9,10-hexahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, (2R-cis)- y 2,7-fenantrenodiol-2 3 4 4a 9 10-hexahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, (2S-trans)-

Se añadieron 4 ml de una disolución 0,5 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolución agitada de 5 ml de THF saturado con propino gaseoso, a 0°C, y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 50 mg (0,16 milimoles) del producto del título del Ejemplo 3 en 2 ml de THF, y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 16 horas. Se añadió una disolución

Dª Sofía Díez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano con trietilamina al 0 5%, proporcionó 25 mg (45%) del citado primer producto del título de este Ejemplo (mayor Rf) y 5 mg (9%) del citado segundo producto del título de este Ejemplo

Las propiedades físicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes $^1$H-NMR (400 MHz, $d_6$-acetona), $\delta$ 1,67 (s, 3H), 1,67-1 80 (m, 2H) 2 00-2 22 (m 2H + $d_6$-acetona), 2 26 (ddd, 1H, J = 2,9, 4 2, 7,0) 2,60-2,78 (m, 3H) 3 01 (d, 1H, J = 13), 3,05 (d, 1H, J = 13), 4 30 (s, 1H) 5 52 (s 1H) 6 49 (d, 1H, J = 2,6) 6 55 (dd, 1H, J = 2,6, 8 5) 6 67 (d, 1H, J = 8,5), 6,76-6,80 (m, 2H), 7,08-7 13 (m, 3H), 8,06 (s 1H), $^{13}$C-NMR (100 MHz, $d_6$-acetona), $\delta$ 2,5, 31,4, 33,3, 35,6, 41,8, 46,8, 54 8 65 8 77 8 83 9 113 1, 114,4, 126,0, 127,4, 127,7, 128 4 130 6 134,0, 137,2, 138,7, 141,1, 155,1, MS, m/z 327 $(M\text{-}OH)^+$

Las propiedades físicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes $^1$H-NMR (400 MHz, $d_6$-acetona), $\delta$ 1,77 (s, 3H) 1 77-2 30 (m, 5H + $d_6$-acetona), 2,58-2,78 (m 3H), 2,96 (d, 1H, J = 13), 3 02 (d 1H J = 13), 4 06 (s, 1H), 5,60 (s, 1H) 6 47 (d, 1H, J = 2,3) 6 56 (dd, 1H, J = 2,3, 8,3), 6,78-6,82 (m, 3H), 7,10-7,14 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), $^{13}$C-NMR (100 MHz $d_6$-acetona) $\delta$ 2,5, 30,9, 31,6, 35,3, 41,9, 46,3, 54 6 63 1 76 8 84 7 113 1 114 3, 126,0 126 7, 127,4, 128,4, 130 5 134 0 137,3 138,7, 142 3, 155,1, MS, m/z 327 $(M\text{-}OH)^+$

Ejemplo 6 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS-trans)-

Se condensó amoniaco (1,5 l) en un matraz de fondo redondo, a -78°C provisto de un refrigerante de reflujo de nieve carbónica, a -78°C, y un agitador mecánico Se añadieron 0 7 g (99 milimoles) de alambre de litio a este matraz, volviéndose la disolución de color azul oscuro Se añadió una disolución de 10 g (32 8 milimoles) del producto del título del Ejemplo 3 en 400 ml de dioxano éter dietílico (1 1) a la mezcla, lentamente con objeto de mantener el color azul oscuro de la mezcla de reacción Cuando se disipó el color azul, se añadió una pequeña

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

cantidad de alambre de litio a la mezcla para regenerar el color azul La cantidad total de litio añadido a la mezcla de reacción no excedió de 3,5 g (495 milimoles) Tras la adición completa de 10 g del producto del título del Ejemplo 3 se agitó la mezcla de reaccion 30 minutos más y luego se añadieron 14 g de cloruro amónico sólido observándose una disipación inmediata del color azul Se añadió $H_2O$ a la mezcla, y esta fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% a EtOAc al 20% en hexanos para obtener 8 16 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco (81%) $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 1,52 (dt, 1H J = 4,5, 13), 1 64-1 71 (m 1H) 1,90-2 15 (m 2H) 2,27 (ddd, 1H, J = 2,5, 3 7 15) 2 39 (dm 1H J = 15) 2 48 (ddd, 1H J = 2 0 6,5, 13), 2,72 (t, 1H, J = 14) 2 84 (d 1H J = 13), 2 89-3 01 (m 3H), 3,22 (d, 1H, J = 13) 6,17 (d, 1H, J = 8,5) 6,24 (dd 1H, J = 2 5, 8,5), 6,53 (d, 1H, J = 2,5), 6,65-6,68 (m, 1H), 7 04-7 13 (m 3H) $^{13}$C-NMR (100 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 27,9, 33,7 34 8, 36,0, 37,6, 39 4, 43 6 44 0, 111,3, 114 6, 125 7, 127 0 127,9, 130,5, 133,4 136,8, 138,0, 155 1 212 7 MS m/z 307 $(M+H)^+$

Ejemplo 7 — 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aS-cis)-

Se añadieron 0,15 g de Pd al 10%/C a una disolución de 1 g (3 6 milimoles) del producto del título del Ejemplo 3 en 75 ml de etanol y 0,27 ml de disolución 2 M de KOH Se sacudió la mezcla de reacción durante 4 horas bajo $H_2$ gaseoso a una presion de 310 3 kPa Se añadió ácido acético (0,035 ml), se filtró la mezcla a través de Celite® lavándose el Celite® con etanol, y luego se eliminó el etanol bajo presión reducida El residuo resultante fue sometido a reparto entre EtOAc y una disolución saturada de $NaHCO_3$ extraído con EtOAc secado sobre $Na_2SO_4$, filtrado y concentrado hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolucion rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 25% en hexanos como eluyente, para obtener 947 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco (86 %) $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 1,52-1,60 (m, 1H), 1,87 (ddd, 1H, J = 4,8, 11, 14) 2 00-2,35 (m 6H) 2,39 (dt, 1H, J = 5,2, 14), 2,69-2,92 (m, 2H), 2,96 (d, 1H, J = 13) 3 00 (d 1H, J = 13), 6 56-6,58 (m, 2H), 6,88-6,92 (m 3H), 7,13-7,15 (m 3H) $^{13}$C-NMR (100 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 23,7, 25,3, 34,7, 37,2, 39,6, 40,3, 42,8, 47 7 113 1 115,1 127 3 128,0, 130,5, 137,2 137,8, 155,2, 213,9, MS, m/z,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

307 $(M+H)^+$

Ejemplo 8 2,7 Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, y 2,7-fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]-,

Se añadieron 2 5 ml de una disolución 0 5 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolución agitada de 95 mg de cis-dicloroetileno (0,98 mM) en 5 ml de THF a 0°C y se dejó que la mezcla resultante se calentara a la temperatura ambiental durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 30 mg (0 098 milimoles) del producto del título del Ejemplo 6 en 0 65 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas más Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación inicial por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 30 mg de un sólido de color marrón claro Una purificación adicional por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano, proporcionó 20 mg (56%) del citado primer producto del título de este Ejemplo (mayor Rf) y 7,0 mg (19%) del citado segundo producto del título de este Ejemplo (menor Rf) en forma de sólidos blancos Las características físicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 230-232°C (descomposición), $^1$H-NMR (300 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 1,40 (mt, 1H, J = 14), 1,64-1 70 (m, 1H), 1,80-2,13 (m 7H) 2,59 (d 1H, J = 13), 2,93-2,97 (m, 3H), 6,13 (d, 1H, J = 8,5), 6,25 (dd, 1H J = 2,6 8,5), 6,54-6,57 (m 3H) 7 00-7,07 (m, 3H), $^{13}$C-NMR (75 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 25 5 28,7 31,8 37 2 40 52 41 71, 43,43, 63,1, 70,7, 74,1, 112 4, 116 1 126 8, 128 3, 138,9, 132,1, 136,2, 138,3, 139,5 156,3, MS, m/z 366 $(M+H)^+$, 349 $(M-OH)^+$

Las características físicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 216-219°C (descomposición), $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 1 47 (mt 1H J = 14), 1,56-1 62 (m, 1H), 1,80-2,00 (m 5H) 2 08 (mt, 1H, J = 13), 2,23 (dt, 1H, J = 3,8, 14), 2,59 (d, 1H, J = 13), 2 82 2 93 (m) y 2 95 (d, 1H, J = 13) 6,08 (d 1H, J = 8 6) 6,20 (dd, 1H, J = 2 2 8 6) 6 50 (d, 1H, J = 2,2) 6 54-6 56 (m 2H), 7 03-7 06 (m, 3H), $^{13}$C-NMR

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(75 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 25 4 28,8, 28,9, 36,0, 36 7 40 4, 42 5, 65,1 67,3, 75,9, 112 3 116 1 126,8, 128 2 128 8 132 2 136 3, 138 3, 139,7, 156,2, MS, m/z 366 $(M+H)^+$ 349 $(M\ OH)^+$

Ejemplo 9 2 7 Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- y 2 7-fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]-,

Se añadieron 143 ml de una disolución 1 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolución agitada de 183 ml de THF saturado con propino gaseoso, a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 7,3 g (23,8 milimoles) del producto del título del Ejemplo 6 en 250 ml de THF, y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% como eluyente, proporcionó 4,0 g (49%) del citado primer producto del titulo de este Ejemplo (mayor Rf) y 2,4 g (29%) del citado segundo producto del título de este Ejemplo en forma de sólidos blancos

Las características físicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 227-229°C (descomposición), $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 1 42 (mt 1H, J = 14) 1,61 (ddd, 1H J = 3,4, 4,1, 8 8) 1 72 (s 3H), 1,73-1 82 (m, 2H) 1 84-2 10 (m, 5H), 2,55 (d, 1H J = 13), 2 83-2 93 (m) y 2,94 (d, 3H, J = 13) 6,10 (d 1H J = 8,3), 6,23 (dd, 1H, J = 2 5 8 4) 6 52-6,55 (m 3H), 7 00-7 05 (m 3H), $^{13}$C-NMR (62 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 2 5 24 1 27 3 30,5, 35 8, 36 1 39,1 40,2 42,4 68,9, 79,5, 82,3, 110 9, 114 7 125 4 126,8, 127 5 130,7, 135,1, 136,9, 138 3, 154,8, MS, m/z 346 $(M+H)^+$, 329 $(M\text{-}OH)^+$

Las características físicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 222-223°C (descomposición), $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 1,46 (mt 1H, J = 14), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,83 (s) solapa con 1 75-1 94 (m 8H) 2 08 (mt, 1H, J = 13), 2,20 (dt, 1H J = 4, 14), 2 57 (d 1H J = 13), 2,88 (t 2H, J = 8,7), 2,94 (d 1H, J = 13), 6,08 (d, 1H, J = 8 3) 6 20 (dd 1H, J = 2 4 8 3), 6,50 (d, 1H J = 2 4), 6,53-6,56 (m, 2H),

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

7 01 7 06 (m 3H) $^{13}$C-NMR (62 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 1,7, 24,1, 27 4 27,6, 35,0, 35 2 36 4 39 0, 41 6, 65,5, 76,9, 84,5, 110,8, 114,6, 125,3, 126,8, 127,4 130 7 135,0, 136 9 138,4 154,7 MS, m/z 346 $(M+H)^+$, 329 $(M-OH)^+$

Ejemplo 10 2,7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se sacudió bajo una presión de $H_2$ gaseoso de 275,8 kPa, durante 16 horas, una mezcla de 975 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 9, 195 mg de Pd al 10%/C y 100 mg de $K_2CO_3$ en MeOH La mezcla fue filtrada a través de Celite® y fue concentrada para obtener 945 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS, m/z 368 $(M+18)^+$

Ejemplo 11 Pentanal, 5-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 72 mg de N-óxido de 4-metilmorfolina, 0,003 ml de piridina y 0 18 ml de $OsO_4$ al 2 5% en peso en t-butanol a una disolución agitada de 157 mg del compuesto del título del Ejemplo 314 posterior en 4 8 ml de dioxano y 1,2 ml de $H_2O$ y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas Se añadieron 776 mg de $NaIO_4$ a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante la noche Se vertió la mezcla de reacción en $H_2O$ y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 10% en hexanos, proporcionó 141 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS, m/z 417 $(M-17)^+$

Ejemplo 12 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9 10,10a-octahidro-7-{[5-(4-morfolinil)pentil]oxi}-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 0 014 ml de morfolina y 109 mg de $Na_2SO_4$ a una disolución agitada de 34 6 mg del producto del título del Ejemplo 11 en 1 ml de AcOH y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos Se añadieron 24 mg de $NaHB(OAc)_3$ a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió una disolución saturada de $Na_2CO_3$ hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 8-9 La mezcla de reacción fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 5%

Esther González García
c/ Izuburu S A
c/ Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Traductora Jurado del idioma inglés

en diclorometano a MeOH como eluyente, proporcionó 26,6 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS, m/z 506 $(M+1)^+$

Ejemplo 13 Ácido metanosulfónico, trifluoro, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 2 6 ml de anhidrido trifluorometilsulfónico a una disolución agitada de 4,14 g del citado primer compuesto del título del Ejemplo 9 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 9), 1,95 ml de 2,6-lutidina y 292 mg de 4-dimetilaminopiridina en 150 ml de diclorometano a -40°C, bajo nitrógeno La mezcla resultante se agitó durante 0 5 horas a -40°C, 0,5 horas a 0°C y luego 1,5 horas a temperatura ambiental Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 N y se sometió la mezcla a extracción con diclorometano La capa orgánica fue lavada con agua, una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% en hexanos a EtOAc al 20% en hexano proporcionó 4 4 g (77%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco $^1$H-NMR (400 MHz, $C_6D_6$), $\delta$ 6 07 (d 1H J = 8,4), 6,63 (d, 1H, J = 2,5)

Ejemplo 14 Acido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, éster metílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Una mezcla de 1,18 g del producto del título del Ejemplo 13, 0,27 g de 1,3-bis(difenilfosfino) propanol, 2,54 ml de trietilamina y 0 1 g de acetato de paladio en 40 ml de DMF/MeOH (1 1) fue sacudida bajo una presión de monóxido de carbono de 413 7 kPa, a 70°C durante 4 horas La mezcla de reacción fue concentrada para eliminar el MeOH La mezcla fue vertida en hexano/EtOAc (1 1), lavada con salmuera al 50% secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 23% en hexanos a EtOAc al 28% en hexano proporcionó 0 79 g (82%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 371 $(M-17)^+$

Ejemplo 15 2-Fenantrenocarbonitrilo 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se calentó a 90°C durante 4 horas, una mezcla agitada de 1 0 g del

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38[illegible]
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

producto del título del Ejemplo 13 0 4 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 0 17 g de cianuro de zinc(II) en 9 5 ml de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) bajo nitrógeno La mezcla de reacción fue vertida en una disolución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla fue filtrada a través de Celite® y sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos, proporcionó 0 64 g (86%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 338 $(M-17)^+$

Ejemplo 16 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de una disolución de 300 mg del producto del título del Ejemplo 13 70 mg de 1 1' bis(difenilfosfino)ferroceno y 28 mg de acetato de paladio en THF durante 5 minutos Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió la disolución a -78°C y se añadieron 3,78 ml de una disolución 0 5 M de bromo-2-piridilzinc en THF La disolución fue calentada a la temperatura ambiental y luego fue calentada a 70°C durante la noche Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 173 mg (67%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 17 Ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 0,26 ml de KOH 2 N a una disolución agitada de 170 mg del producto del título del Ejemplo 14 en 4 ml de THF y se calentó la disolución resultante a reflujo durante 3 días Se añadieron 0,75 ml más de KOH 2 N y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental diluida con una pequeña cantidad de agua y lavada con éter dietílico La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad para obtener 155 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

sólido de color blanco pálido MS 357 $(M-17)^+$

Ejemplo 18 2 Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol 1-il)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 0 1 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en hexano a una disolución agitada de 1-(3-aminopropil)imidazol en 1 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 1 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante 6 horas y luego fue apartada del calor y fue agitada a temperatura ambiental durante 3 días Se añadió gota a gota HCl 1 N a la mezcla de reacción hasta que la capa acuosa tuvo un pH de aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano, proporcionó 22 mg (88%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 19 2-Fenantrenometanol, 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-$\alpha$ $\alpha$-dimetil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 0 77 ml de una disolución 1 M de bromuro de metilmagnesio en eter dibutílico a una disolución agitada de 100 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 2 ml de THF a 0°C, bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 2 horas calentada a la temperatura ambiental y agitada 1 hora más Se añadieron 1,2 ml de una disolución 1 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 1 hora Se añadió una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos, proporcionó 80 5 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 371 $(M-17)^+$

Ejemplo 20 2-Fenantrenometanol, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Se añadieron 0 39 ml de una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano a una disolución agitada de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 2 ml de diclorometano a -78°C bajo $N_2$, y se agitó la mezcla resultante durante 35 minutos Se añadió gota a gota metanol (10 gotas) a la mezcla de reacción seguido de 2 ml de una disolución saturada de sal de la Rochela La mezcla fue sometida a extracción con diclorometano La capa orgánica fue lavada con $H_2O$ y con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El solido resultante fue lavado con una pequeña cantidad de EtOAc para obtener 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 343 $(M-17)^+$

Ejemplo 21 2-Fenantrenometanol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, *α*-metanosulfonato [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]-

Se añadieron 0,017 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,02 ml de diisopropiletilamina a una disolución agitada de 20 mg del producto del título del Ejemplo 20 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 20) en 0 5 ml de THF a 0°C bajo $N_2$ Tras 3 horas la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc lavada con $H_2O$ y con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada para obtener 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido amarillo $^1$H-NMR (400 MHz, $C_6D_6$), $\delta$ 4,79 (s 2H)

Ejemplo 22 2-Fenantrenol, 7-(azidometil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

Se calentó a 100°C bajo $N_2$, durante 3 horas, el producto del título del Ejemplo 21 (18 mg) y 20 mg de azida sódica en 0,5 ml de DMF La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental diluida con EtOAc, lavada con $H_2O$ y con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco IR (neto) 2 098 $cm^{-1}$ $^1$H-NMR (400 MHz, $C_6D_6$), $\delta$ 4,24 (s, 2H)

Ejemplo 23 2-Fenantrenol, 7-(aminometil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

Se añadieron 25 mg de trifenilfosfina a una disolución agitada de 18 mg del producto del título del Ejemplo 22 en 1 ml de THF MeOH $H_2O$ (2 1 1) y se agitó la

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del Idioma Inglés

mezcla resultante a temperatura ambiental durante 1,5 horas La mezcla de reacción fue concentrada hasta un residuo blanco Se añadió éter dietílico a este residuo y se sometió la mezcla resultante a extracción con HCl 1 N Se llevó el pH de la capa acuosa a un valor superior a 10 mediante la adición de NaOH al 15%, y dicha capa fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 50% en diclorometano con trietilamina al 1%, proporcionó 10 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 360 $(M+1)^+$

Ejemplo 24 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(1H-tetrazol-5-il)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 4 7 g de óxido de dibutilestaño y 0,032 ml de trimetilsililazida a una disolución agitada de 42 mg del compuesto del título del Ejemplo 15 en 1 ml de tolueno bajo $N_2$ La mezcla resultante fue agitada a 90°C durante 7 días y luego a temperatura ambiental durante 7 días más Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* se disolvió el residuo en MeOH y se concentró la disolución *in vacuo* El residuo fue disuelto en EtOAc y la disolución fue lavada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente proporcionó 4 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 399 $(M+1)^+$

Ejemplo 25 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-metoxi-N-metil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron sucesivamente 53 mg de hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina 172 mg de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 121 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 110 mg de 4-dimetilaminopiridina a temperatura ambiental bajo $N_2$, a una disolución agitada de 168 mg del compuesto del título del Ejemplo 17 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 17) en diclorometano La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante la noche, vertida en HCl 2 N y sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue lavada sucesivamente con HCl 2 N $H_2O$, y una disolución saturada de $NaHCO_3$, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por

Esther González García
c/c Elzuburu S A
de l Ángel, 21 28010 Madrid
91 700 9400 Fax 91 319 3810
Traductor jurado del idioma inglés

cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 3% en diclorometano como eluyente proporcionó 134 mg (71%) del producto del título de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS 418 $(M+1)^+$

Ejemplo 26 1-Propanona, 1-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenil]-, [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]-

Se añadieron 0,86 ml de una disolución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF a una disolución agitada de 119 mg del producto del título del Ejemplo 25 en 1,5 ml de THF a -78°C, bajo $N_2$ La mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 hora, a 0°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiental durante 2 horas Se vertio la mezcla de reacción en HCl al 5% en EtOH y se agitó la mezcla durante 5 minutos La mezcla resultante fue vertida en salmuera y fue sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% en hexanos a EtOAc al 20% en hexano, proporcionó 49,5 mg (48%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 387 $(M+1)^+$

Ejemplo 27 2-Fenantrenometanol, *α*-etil-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-

Se añadieron 3,2 mg de $NaBH_4$ a una disolución agitada de 32,3 mg del producto del título del Ejemplo 26 en 0 8 ml de MeOH y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 2 días Se añadieron 2 mg más de $NaBH_4$ y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas Tras enfriamiento a la temperatura ambiental se añadió $H_2O$ y se concentró *in vacuo* la mezcla para eliminar el MeOH La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 15% en hexanos como eluyente proporcionó 24 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS 371 $(M-17)^+$

Ejemplo 28 Ácido carbámico, [4b,5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]-, éster 1,1-dimetiletílico [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]-

Se calentó a reflujo, durante 16 horas, una disolución de 124 mg del compuesto del título del Ejemplo 17, 91 mg de difenilfosforil-azida y 0,046 ml de

Esther Gonzalez Garcia
c/- Elzuburu S A
c/ San Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

trietilamina en 1 ml de t-butanol Se concentró la disolución *in vacuo* y se disolvió el residuo resultante en EtOAc La disolución en EtOAc fue lavada con ácido cítrico al 5% $H_2O$ una disolución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 30% en hexanos a EtOAc al 50% en hexanos, proporcionó 34,1 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 328 $(M-17)^+$

Ejemplo 29 2-Fenantrenol 7-amino-1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se añadieron 0,07 ml de ácido trifluoroacético a una disolución agitada de 20 mg del producto del título del Ejemplo 28 en 0,5 ml de diclorometano Se agitó la disolución a temperatura ambiental durante aproximadamente 1,5 horas Se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ a la disolución La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 7 5 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 328 $(M+1)^+$

Ejemplo 30 2-Fenantrenocarboxamida, 4b-(2,3-dihidroxipropil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-[4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 186 mg de N-óxido de 4-metilmorfolina, 0,008 ml de pirdina y 0 47 ml de $OsO_4$ al 2 5% en peso en t-butanol a una suspensión agitada de 303 mg de 2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)-, [4bS (4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, en 13,5 ml de dioxano y 3,3 ml de $H_2O$, y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche A esta mezcla se añadieron disolución saturada de $NaHCO_3$ y disolución saturada de $NaHSO_3$ (1 1) La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada para obtener 292 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 358 $(M+1)^+$

Ejemplo 31 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metil]-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 45 mg de carbonildiimidazol a una disolución agitada de 90 mg

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 10
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

del producto del título del Ejemplo 30 en diclorometano a 0°C, bajo $N_2$ La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 3 horas La mezcla fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 3% en diclorometano a MeoH al 5% en diclorometano, para obtener 46 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 384 $(M+1)^+$

Ejemplo 32 4a(2H)-Fenantrenoacetaldehído, 2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 1,11 g de N-óxido de 4-metilmorfolina, 0,045 ml de piridina y 2 8 ml de $OsO_4$ al 2,5% en peso en t-butanol a una disolución agitada de 1,77 g del compuesto del título del Ejemplo 172 posterior en 100 ml de dioxano y 25 ml de $H_2O$ y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas Se añadieron 12 g de $NaIO_4$ a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante la noche Se vertió la mezcla de reacción en $H_2O$ y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente proporcionó 1,04 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco $^1$H-NMR (400 MHz, $d_6$-acetona), $\delta$ 4,8 (s, 2H)

Ejemplo 33 2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[2-(1-piperidinil)etil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 0 062 ml de piperidina y 446 mg de $Na_2SO_4$ a una disolución agitada de 100 mg del producto del título del Ejemplo 32 en 1,5 ml de AcOH y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos Se añadieron 100 mg de $NaHB(OAc)_3$, en dos porciones, a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió una disolución saturada de $Na_2CO_3$ hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 8-9 La mezcla de reacción fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeoH, proporcionó 95 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 388 $(M+1)^+$

Ejemplo 34 4a(2H)-Fenantrenoacetaldehído, 2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-, oxima, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 00
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Se añadieron 147 mg de $KHCO_3$ y 141 mg de hidrocloruro de hidroxilamina a una disolución agitada de 150 mg del producto del título del Ejemplo 32 en 6 ml de MeOH La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 3 horas, y luego fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 8% en diclorometano proporcionó 64 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 316 $(M-17)^+$

Ejemplo 35 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(3-fenil-2-propenil)- [2R-(2*α*,4a*α*(E),10a*β*)]-

Se añadieron 0,65 ml de una disolución 2,5 M de butil-litio en hexano a una disolución agitada de 410 mg de bencilfosfonato de dietilo en 5 ml de THF a -78°C, bajo $N_2$ La mezcla de reacción fue calentada a 0°C y fue agitada durante 1 hora Se añadieron 104 mg del producto del título del Ejemplo 32 en 2 ml de THF a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla 3,5 horas más La mezcla de reacción fue vertida en una disolución saturada de $NH_4Cl$, sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 20% en hexano proporcionó 60 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 375 $(M-17)^+$

Ejemplo 36 Ácido 2-butenoico, 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-, [2R-(2*α*,4a*α*(E),10a*β*)]-

Se añadieron 11 ml de KOH 2 N a una disolución agitada de 2,2 g del compuesto del título del Ejemplo 183 posterior en 40 ml de THF y se calentó la disolución resultante a reflujo durante 4 horas La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental, diluida con una pequeña cantidad de agua y lavada con éter dietílico La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad para obtener 1 55 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido $^1H$-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 5 66 (d 1H, J = 15), 6,67-6,80 (m, 1H)

Ejemplo 37 Pirrolidina 1-{4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil}-, {2R-

Dª Mª González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- (Fórmula F-12 $R_2$ es OH, $R_3$ es cloroetinilo $R_5$ es H $R_8$ es H, $R_9$ es H $R_{10}$ es OH, cada uno de $R_7$ $R_{14}$, $R_{15}$ y $R_{16}$ es H, m es 2 y $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados junto con N son pirrolidinilo, véase el Esquema F)

Se añadieron sucesivamente 0,67 ml de pirrolidina 140 mg de diciclohexilcarbodiimida, 91 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 10 mg de 4-dimetilaminopiridina a temperatura ambiental, bajo $N_2$ a una disolución agitada de 168 mg del producto del título del Ejemplo 36 en diclorometano La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante la noche La mezcla fue diluida con MeOH, filtrada a través de Celite® y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de acetonitrilo al 90% y diclorometano al 10% con $H_2O$ a de 0,5% a 1%, proporcionó 90 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 414 $(M+1)^+$

Ejemplo 38 4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1 2,3,6,7,11b-hexahidro-9-hidroxi-11b-(fenilmetil)-

Se calentó al aire durante 5 horas, a 210°C una disolución de 973 mg de hidrobromuro de 2-(3-hidroxifenil)etilamina y 920 mg de ácido 5-oxo-6-fenilhexanoico en 3 ml de isopropanol El residuo resultante fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 20% en diclorometano, para obtener 774 mg (56%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 307 $(M+1)^+$

Ejemplo 39 4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1 2,3,6,7,11b-hexahidro-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-

Se añadieron sucesivamente 3 ml de t-butóxido potásico 1 M en t-butanol y 0 35 ml de bromuro de bencilo, a una disolución agitada de 770 mg del producto del título del Ejemplo 38 en DMF La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiental y se añadió HCl 1 N La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 60% en hexanos a EtOAc al 100% proporcionó 797 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 398 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
P. Igual Angel, 21 28010 Madrid
tel 91 700 9400 Fax 91 319 3818
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 40 Ácido 2H benzo[a]quinolizina-3-carboxílico 1 3,4,6,7,11b-hexahidro-4-oxo-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil-éster metílico, (3-cis)-

Se añadieron 1 75 ml de n-butil-litio 2,5 M en hexano a una disolución agitada de 0 61 ml de diisopropilamina en 9 ml de THF a 0°C, bajo $N_2$ La disolución resultante fue agitada durante 10 minutos a 0°C y luego fue enfriada a -78°C A esta disolución se añadieron gota a gota, durante 30 minutos, 790 mg del producto del título del Ejemplo 39 en 10 ml de THF La disolución resultante fue agitada a −78°C durante 30 minutos, calentada a 0°C durante 2 horas y luego enfriada a −78°C A esta disolución se añadieron 0,17 ml de cloroformiato de metilo La mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos a -78°C y luego fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 1 hora Se añadieron 0,42 ml de yoduro de propilo a la mezcla de reacción y la mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 1 hora y luego fue calentada a temperatura ambiental durante 14 horas Se añadieron 0 5 ml más de yoduro de propilo a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla resultante a 55°C durante 4 horas La mezcla fue vertida en EtOAc y fue lavada con HCl 1 N $H_2O$, una disolución saturada de $NaHCO_3$, y salmuera La disolución orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 40% en hexanos como eluyente proporcionó 768 mg (78%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 498 $(M+1)^+$

Ejemplo 41 2H-Benzo[a]quinolizina-3-metanol, 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil-, (3-cis)-

Se añadieron 3 ml de hidruro de litio y aluminio 1,0 M en THF a una disolución agitada de 50 mg del producto del título del Ejemplo 40 en 1 ml de THF La mezcla de reacción fue calentada a reflujo, bajo $N_2$ durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadieron lenta y sucesivamente, con agitación, 0,12 ml de $H_2O$, 0 12 ml de NaOH al 15% y 0,36 ml de $H_2O$ a la mezcla de reacción Tras 5 minutos de agitación rápida la mezcla fue filtrada a través de Celite® y fue concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de MeOH al 3% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 36 mg (79%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 456 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 5810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Ejemplo 42 2H-Benzo[a]quinolizina-3-metanol 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9-hidroxi-11b-(fenilmetil)-3-propil-, (3-cis)-

Se añadieron 0 05 ml de $BBr_3$ a una disolución agitada de 31 mg del producto del título del Ejemplo 41 en diclorometano a -78°C, bajo $N_2$, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió gota a gota MeOH para sofocar la reacción Se concentró la mezcla hasta sequedad se disolvió el residuo en MeOH y se concentró la disolución hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano con trietilamina al 0 1% a MeOH al 10% en diclorometano con trietilamina al 0,1%, proporcionó un sólido blanco Este sólido fue sometido a reparto entre EtOAc y una disolución saturada de $NaHCO_3$ La capa de EtOAc fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada para obtener 10 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 2,45 (d, 1H, J = 12), 2,66 (d 1H J = 12)

Ejemplo 43 Acido 2H-benzo[a]quinolizina-3-carboxílico, 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9-hidroxi-4-oxo 11b-(fenilmetil)-3-propil-, éster metílico (3-cis)-

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 50 mg del producto del título del Ejemplo 40 63 mg de formiato amónico y 20 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, en 5 ml de MeOH La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiental filtrada a través de Celite® y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 50% en hexanos como eluyente proporcionó 41 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 44 4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1,2,3,6,7,11b-hexahidro-3-(hidroximetil)-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil-, (3--cis)-

Se añadieron 10 mg de borohidruro de litio a una disolución agitada de 50 mg del producto del título del Ejemplo 40 en 5 ml de THF bajo $N_2$ La mezcla resultante fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiental, y luego fue calentada a 40°C y agitada durante 2 horas más Tras enfriamiento a temperatura ambiental, se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La disolución en EtOAc fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y

Esther González García
c/o Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 40% en hexanos a EtOAc al 80% en hexanos proporcionó 17 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 470 $(M+1)^+$

Ejemplo 45 2(1H)-Fenantrenona, 7-(acetiloxi)-3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-4a-(fenilmetil)- (4aS-trans)-

Se añadieron 0 037 ml de trietilamina y 0,015 ml de cloruro de acetilo a una disolucion agitada de 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 6 en 2 ml de diclorometano y se agitó la mezcla resultante durante la noche La mezcla fue vertida en HCl 1 N y fue sometida a extracción con diclorometano La disolución en diclorometano fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 55 mg del producto del título de este Ejemplo $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta$ 2,27 (s, 3H)

Ejemplo 46 Acido 1H-benzo[e]indeno-2-carboxílico 7-(acetiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-9b-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,3a$\alpha$,9b$\beta$)]-

Se añadieron 75 mg de trinitrato de talio $3H_2O$ bajo $N_2$, a una disolución agitada de 50 mg del producto del título del Ejemplo 45 en 1 ml de diclorometano y se agitó la mezcla durante la noche Se añadieron 75 mg más de trinitrato de talio $3H_2O$ a la mezcla de reacción y se agitó de nuevo la mezcla durante la noche La mezcla fue filtrada a través de Celite® y fue concentrada para obtener el producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 363 $(M-1)^+$

Ejemplo 47 Acido 1H-benzo[e]indeno-2-carboxílico, 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-7-hidroxi-9b-(fenilmetil)-, éster metílico [2R-(2$\alpha$,3a$\alpha$,9b$\beta$)]-

Continuando el procedimiento iniciado en el Ejemplo 46, una disolución del producto del título del Ejemplo 46 en metanol y ácido sulfurico catalítico fue calentada a reflujo durante 4 horas bajo un extractor Soxlet cargado con tamices moleculares de 0,3 nm Tras enfriamiento a temperatura ambiental, se añadió una pequeña cantidad de $NaHCO_3$ sólido a la disolución y se concentró la mezcla hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 28 mg del producto del título de este ejemplo MS 335 $(M-1)^+$

Esther González García
c/ Hizaburu S A
P. José Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Ejemplo 48 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se calentó a 90°C durante 2 horas, una disolución de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 79 posterior (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) 54 mg de 1 2,4-triazol y 108 mg de carbonato potásico en 4 ml de DMF Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió una disolucion saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla resultante a extracción con EtOAc La disolución en EtOAc fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 5% en diclorometano como eluyente, proporcionó 50 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 391 $(M+1)^+$

Ejemplo 49 2(1H)-Fenantrenona, 4a-(2-butenil)-3,4,4a,5,8 9,10,10a-octahidro-7-metoxi- [4aS-(4a$\alpha$(E),10a$\beta$)]-

Se condensó amoniaco (200 ml) en un matraz de fondo redondo, a -78°C, provisto de un refrigerante de reflujo de nieve carbónica, a -78°C, y un agitador mecánico A este matraz se añadieron 80 ml de t-butanol, seguidos de alambre de litio hasta que la disolución se volvió de color azul oscuro A la mezcla se añadió una disolución de 5 g de 2(3H)-fenantrenona, 4a-(2-butenil)-4,4a,9,10-tetrahidro-7-metoxi [S-(E)]-, en 80 ml de THF lentamente con objeto de mantener el color azul oscuro de la mezcla de reacción Cuando se disipó el color azul, se añadió una pequeña cantidad de alambre de litio a la mezcla para regenerar el color azul La cantidad total de litio añadido a la mezcla de reacción no excedió de 4 g Tras la adición completa del compuesto de partida, se agitó la mezcla de reacción 40 minutos más y luego se añadieron 100 ml de una disolución saturada de cloruro amónico observándose una disipación inmediata del color azul Se añadió $H_2O$ a la mezcla y ésta fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 25% en hexanos para obtener 2,0 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 287 $(M+1)^+$

Ejemplo 50 2-Fenantrenol, 4a-(2-butenil)-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahidro-7-metoxi-2-(1-propinil)-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

Se añadieron 16 4 ml de n-butil-litio 2 5 M en hexano a una disolución

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3818
Intérprete jurado del idioma inglés

agitada de 200 ml de THF saturado con propino gaseoso, a 0°C, y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 1,96 g del producto del título del Ejemplo 49 en 50 ml de THF y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 40 minutos Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 15% en hexanos como eluyente proporcionó 879 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 327 $(M+1)^+$

Ejemplo 51 — 2(3H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-4 4a,4b,5,6,7,8 8a,9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, {4aR-[4a$\alpha$ 4b$\beta$(E) 7$\beta$,8a$\alpha$]}-, y 2(1H)-fenantrenona, 4b-(2-butenil)-3,4,4b 5,6,7,8,8a,9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, {4bS-[4b$\alpha$(E) 7$\alpha$ 8a$\beta$]}-

Continuando los procedimientos iniciados en el Ejemplo 50, se añadió 1 ml de HCl 2 N a una disolución agitada del producto del título del Ejemplo 50 en 20 ml de THF Tras 3 horas a temperatura ambiental, se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 35% en hexanos, proporcionó 154 mg del citado segundo producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 313 $(M+1)^+$ Una purificación adicional del material de menor Rf por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de acetona al 3% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano, proporcionó 215 mg del citado primer producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 313 $(M+1)^+$

Ejemplo 52 — 2,7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}metil]-2-propil-, 7-metanosulfonato, (4aS,10aS)-, y 2,7-fenantrenodiol 1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}metil]-2-propil-, (4aS 10aS)-

Se añadieron lentamente 0 011 ml de $MeSO_2Cl$ a 0°C, bajo una atmósfera

Esther González García
c/c Ilzuburu S A
P Castellana, 21 28010 Madrid
tel 91 700 9400 Fax 91 319 3940
Interprete Jurado del idioma Inglés

de $N_2$ a una disolución agitada de 50 mg de 2,7-fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS 10aS)- en 0 039 ml de trietilamina y 3 ml de THF anhidro Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante 2 horas y luego se sofocó la reacción con agua La mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 45% en hexanos, proporcionó 18 mg del citado segundo producto del título de este Ejemplo y 35 mg del citado primer producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS, m/z 540 $(M+NH_4)^+$

Ejemplo 53 1-Piperazinacarboxamida, N-[-4-{[1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-4-metil-, (4aS,10aR)-

Se añadieron 0,56 ml de una disolución 2,5 M de n-butil-litio a una disolución agitada de 97 mg de ácido carbámico, [4-{[1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, éster 1,1-dimetiletílico, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, en 0 078 ml de 1-metilpiperazina y 5 ml de THF anhidro, bajo una atmósfera de $N_2$, y se calentó la mezcla a 65°C Tras 2 horas, la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 40 mg (40%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 472 $(M-Me)^+$

Ejemplo 54 Ácido acético, [4-{[1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2-hidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]-metil}fenoxi]-, éster metílico, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se agitó a temperatura ambiental durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución de 50 mg de 2 7-fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, en 5 ml de $CH_3CN$ anhidro 109,5 mg de $Cs_2CO_3$ y 0 067 ml de bromoacetato de metilo La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y

Esther Gonzalez Garcia
c/ Elzaburu S A
c/ Angel, 21 28010 Madrid
91 700 9400 Fax 91 319 3810
Traducido del idioma inglés

concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando EtOAc al 45% en hexanos como eluyente, proporcionó 20 mg (28%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 489 $(M-17)^+$

Ejemplo 55 Acetamida, 2 [4-{[7-(2-amino-2-oxoetoxi)-1,3,4 9 10,10a-hexahidro-2-hidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}-fenoxi]-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se calentó a 60°C durante la noche una disolución de 17 mg del producto del título del Ejemplo 54 en 2 ml de $NH_4OH$ acuoso, 0,5 ml de tolueno y 10 gotas de MeOH La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando MeOH al 2% en $CH_2Cl_2$ a MeOH al 4% en $CH_2Cl_2$ como eluyente proporcionó 5 mg (30%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 478 $(M+H)^+$

Ejemplo 56 2(1H)-Fenantrenona, 4a-{[-3-(dimetilamino)fenil]metil}-3 4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-, (4aS-cis)- Véase además la Preparación 5 anterior

Ejemplo 57 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil) 4a-{[4-(4H-1 2,4-triazol-4-il)fenil]metil}- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se hizo refluir durante la noche una disolución de 50 mg del producto del título del Ejemplo 776 posterior 20 mg de dimetil-formamidaazina y 3 mg de ácido p toluenosulfónico en 5 ml de tolueno La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando MeOH al 1% en $CH_2Cl_2$ a MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 18 mg (31%) del producto del título de este Ejemplo como polvo esponjoso blanco MS, m/z 398 $(M-Me)^+$

Ejemplo 58 Acido 4-morfolinacarboxílico, éster 7-(cloroetinil)-4b,5,6 7 8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-

A una disolución de 50 mg de 2,7-fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, en 3 ml de THF anhidro se añadieron 0 019 ml de trietilamina y 1 7 mg de DMAP, seguidos de la adición lenta de 0 020 ml de cloruro de 4-morfolinacarbonilo a 0°C, bajo una atmósfera de $N_2$ La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiental durante 4 horas, y luego la reaccion fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos, proporcionó 57 mg (85%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 480 $(M)^+$

Ejemplo 59 Ácido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}- éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se agitó a temperatura ambiental durante 1,5 horas, bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución de 68 mg de 2,7-fenantrenodiol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-, (4aS 10aR)-, en 64 mg de trifosgeno 0 03 ml de trietilamina y 2 ml de diclorometano anhidro Se añadieron gota a gota 0 099 ml de N N-dimetiletilendiamina a la mezcla y se agitó ésta durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de $CHCl_3$ al 100% y 0 1% de trietilamina a EtOH al 2% en $CHCl_3$ y 0,1% de trietilamina proporcionó 20 mg (23%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 504 $(M+H)^+$

Ejemplo 60 2-Fenantrenol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-7-(2-hidroxietoxi)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 1 4 mg de TBAI y 17 mg de carbonato de etileno a una disolución de 76 mg de 2 7-fenantrenodiol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-, (4aS,10aR)-, en 3 ml de DMF anhidra y se calentó la mezcla a 100°C durante 2 horas La reacción fue sofocada con agua,

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 5% en hexanos y 0 1% de trietilamina a EtOAc al 40% en hexanos y 0 1% de trietilamina proporcionó 30 mg (36%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 435 $(M+H)^+$

Ejemplo 61 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[(3-pirazinil-1,2,4-oxadiazol-5-il)meto-xi]-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 24 mg de NaH (60%) a una disolución de 29 mg de ácido acetico {[4b,5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- éster metílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, y 19,5 mg de pirazina-2-carboxamida-oxima en 3 ml de THF anhidro y se hizo refluir la mezcla durante la noche La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando MeOH al 5% en diclorometano como eluyente, proporcionó 7 mg (20%) del producto del título de este Ejemplo MS, m/z 507 $(M+H)^+$

Ejemplo 62 2-Fenantrenol, 7-[(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) (4aS,10aR)-

Se añadieron 40 mg de nitrato de aminoguanidina a una disolución enfriada (0°C) de NaOMe preparada a partir de 7 mg de sodio y 1 ml de MeOH anhidro Luego se añadieron gota a gota 30 mg de ácido acético, {[4b 5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, éster metílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]- en 1 ml de MeOH anhidro a la mezcla resultante y se hizo refluir ésta durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ La mezcla fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por TLC preparativa usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente, para obtener 11 mg (33%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 443 $(M+H)^+$

Ejemplo 63 Acido acético, {[4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se calentó a 80°C durante 4 horas, una disolución de 20 mg de ácido acético {[4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del Idioma Inglés

fenantrenil]oxi}- éster metílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, y 5,36 mg de KOH en 3 ml de MeOH y 0,5 ml de $H_2O$ La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación mediante un tapón de $SiO_2$ usando MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 18 mg (93%) del producto del título de este Ejemplo como polvo esponjoso blanco MS, m/z 387 $(M-17)^+$

Ejemplo 64 Acetonitrilo, {[4b,5 6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 0,056 ml de bromoacetonitrilo, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 54 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8) y 8 mg de NaH al 60% en 5 ml de $CH_3CN$ anhidro La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de acetona al 0 5% en $CH_2Cl_2$ a acetona al 1% en $CH_2Cl_2$, proporcionó 46 mg (76%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z $(M-17)^+$

Ejemplo 65 2 Fenantrenol, 7-(2-bromoetoxi)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 0,125 ml de 1,2-dibromoetano bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 5 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 y 7 mg de NaH al 60% en 5 ml de $CH_3CN$ anhidro La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 20% en hexanos, proporcionó 29 mg (44%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 453 $(M+H)^+$

Ejemplo 66 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- (véase el Esquema B B-7 → B-10)

Se agitó a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$, una disolución de 0,019 ml de $TMSN_3$ y 0 067 ml de $Me_3Al$ en 5 ml de tolueno anhidro A la disolución resultante se añadieron 43 mg del producto del título del Ejemplo 64 en 1 ml de tolueno lentamente para mantener la temperatura por debajo de 5°C Luego se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental y se calentó dicha mezcla a 80°C durante la noche La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y la reacción fue sofocada con 5 ml de HCl al 10% y 5 ml de EtOAc La fase acuosa fue acidificada con HCl 1 N hasta un pH de aproximadamente 3 y fue sometida a extracción con EtOAc (x3) secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 1% en $CH_2Cl_2$ y un par de gotas de AcOH a MeOH al 10% en $CH_2Cl_2$ y un par de gotas de AcOH, proporcionó 17 mg (36%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 427 $(M-H)^+$

Ejemplo 67 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se añadieron 0,015 ml de 1-metilpiperazina, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 65 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 65), 8 mg de $Na_2CO_3$ anhidro y 12 mg de NaI en 2 ml de DMF anhidra La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente, proporcionó 19 mg (60%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 473 $(M+H)^+$

Ejemplo 68 Etanimidamida, N-hidroxi-2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 8 mg de $NH_2OH$ HCl a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 64 y 22 mg de $K_2CO_3$ en 2 ml de EtOH anhidro, y se calentó

Esther González García
c/c Elzuburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

la mezcla a reflujo durante 6 horas Luego se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo por TLC preparativa, usando MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente para obtener 11 mg (34%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo blanco MS, m/z 419 $(M+H)^+$

Ejemplo 69 2-Fenantrenol, 7-[{5-[(dimetilamino)metil]-1 2 4-oxadiazol-3-il}metoxi]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se calentó a 60°C durante 20 minutos una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 3 mg de NaH al 60% en 3 ml de THF anhidro Se enfrió la disolución a la temperatura ambiental y se añadieron 0,02 ml de etil-N,N-dimetilglicocola a la disolución La mezcla resultante fue calentada a reflujo durante 1 hora y luego fue enfriada a la temperatura ambiental, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa, usando acetona al 10% en $CH_2Cl_2$ y 0 05% de $NH_4OH$ como eluyente, proporcionó 4 mg (11%) del producto del título de este Ejemplo MS m/z 486 $(M+H)^+$

Ejemplo 70 1,2,4-Oxadiazol-5(2H)-ona, 3-[{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}metil]-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron lentamente 0,014 ml de clororformiato de 2-etilhexilo a 0°C, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) 0 006 ml de piridina y 1 ml de DMF anhidra en 2 ml de xileno Una vez agitada la mezcla de reacción durante 30 minutos fue diluida con agua sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Se disolvió el residuo en xileno y se hizo refluir la disolución durante 2 dias Luego se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante TLC preparativa en $SiO_2$, usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente para obtener 6 mg (19%) del producto del título de este Ejemplo MS, m/z 443 $(M-H)^+$

Ejemplo 71 1 2 4-Oxadiazol-5(2H)-tiona, 3-[{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}metil]-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 14 mg de 1,1-tiocarbonildiimidazol, a temperatura ambiental,

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del Idioma Inglés

a una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 0 029 ml de DBU en 2 ml de $CH_3CN$ anhidro y se agitó la mezcla durante 1,5 horas La disolución fue diluida con agua el pH fue ajustado a aproximadamente 4 con HCl al 10%, y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 12 mg (54%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 459 $(M-H)^+$

Ejemplo 72 — 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[{5-[2-(4-morfolinil)etil]-1 2,4-oxadiazol-3-il}metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

Se añadieron 0 023 ml de 4-morfolinapropionato de metilo a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 3 mg de NaH al 60% en 3 ml de THF anhidro y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas La disolución fue enfriada, filtrada y concentrada hasta sequedad, y el residuo fue purificado por TLC preparativa usando acetona al 20% en $CH_2Cl_2$ y unas cuantas gotas de $NH_4OH$ como eluyente para obtener 14 mg (36%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 542 $(M+H)^+$

Ejemplo 73 — Ácido carbamotioico, dimetil-, éster S-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]-

Se hizo refluir durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$, una disolución de 55 mg de ácido carbamotioico dimetil- éster O-[4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-, en 2 ml de eter fenólico La disolución fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por TLC preparativa, usando MeOH al 2% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, para obtener 5 mg del producto del título de este Ejemplo MS, m/z 434 $(M+H)^+$

Ejemplo 74 — 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(piraziniloxi)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

Se añadieron 0,01 ml de cloropirazina a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 30 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 4 mg de NaH al

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

60% en 2 ml de DMF anhidra La mezcla de reacción fue luego calentada a 60°C durante 2 horas La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida en $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 25% en hexanos proporcionó 20 mg (54%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 426 $(M+2)^+$

Ejemplo 75 2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-{[2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]oxi}-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se calentó a 65°C durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución de 12 mg de 2-fenantrenol, 7-[(4-cloro-2-pirimidinil)oxi]-1 2 3,4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, y 0 011 ml de morfolina en 2 ml de THF anhidro La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando EtOAc al 50% en hexanos como eluyente, proporcionó 10 mg (75%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 510 $(M+H)^+$

Ejemplo 76 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 18 mg de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 30 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 8 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 4% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 32 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 438 $(M+H)^+$

Ejemplo 77 2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-

Esther González García
o/c Elzuburu S A
Miguel Ángel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

4a-(fenilmetil)-, O-etiloxima

Se añadieron 96 mg de hidrocloruro de O-etilhidroxilamina a una disolución de 150 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 80 mg de acetato sódico en 5 ml de EtOH y se calentó la mezcla a 70°C durante 30 minutos La disolución fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 5% en hexanos con 0 1% de $Et_3N$ a EtOAc al 7% en hexanos con 0 1% de $Et_3N$, para obtener 148 mg (86%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 350 $(M+H)^+$

Ejemplo 78 2-Fenantrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-propilidén-, [4bS-(4b*α*,7Z,8a*α*)]-

Se añadieron gota a gota 0,44 ml de una disolución 1 M de bis(trimetilsilano)amiduro sódico en éter dietílico a temperatura ambiental, bajo una atmósfera de $N_2$ durante 10 minutos a una disolución de 170 mg de bromuro de propiltrifenilfosfonio en 3 ml de DMSO anhidro Se añadió gota a gota una disolución de 35 mg del producto del título de la Preparación 17 en 1,5 ml de DMSO a la disolución resultante y se calentó la mezcla A 70°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida en $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 25% en hexanos proporcionó 34 mg (89%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 349 $(M+H)^+$

Ejemplo 79 Espiro[oxiran-2 2'(1 H)-fenantren]-7'-ol, 3 4' 4'a,9 10 ,10 a-hexahidro-4'a-(fenilmetil), [2'R-(2'*α* 4'a*α*,10'a*β*)]-

Se añadieron 55 mg de t-BuOK a 0°C, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 91 mg de yoduro de trimetilsulfonio en 1 ml de DMF anhidra y se agitó la mezcla durante 5 minutos Se añadieron lentamente 20 mg del producto del título del Ejemplo 6 en 1 ml de DMF a la disolución resultante y se agitó la mezcla durante 1 hora más a 0°C La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de $CH_2Cl_2$ al 100% a acetona al 2% en $CH_2Cl_2$, proporcionó 13 mg (70%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 303 (M 17)$^+$

Ejemplo 80 2-Fenantrenoacetonitrilo, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)-, -2R-

Se calentó a 100°C durante 2 horas una disolución de 9 mg del producto del título del Ejemplo 79 y 22 mg de cianuro potásico en 1 ml de etilenglicol La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con agua, sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporcionó 5 mg (51%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 330 (M-17)$^+$

Ejemplo 81 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(metoximetil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se calentó a reflujo durante 3 horas una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) y 0,071 ml de metóxido sódico al 25% (peso/peso) en 5 ml de MeOH anhidro La mezcla de reacción fue enfriada la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente, proporcionó 15 mg (69%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 335 (M-17)$^+$

Ejemplo 82 2,7-Fenantrenodiol, 2-(azidometil)-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se calentó a reflujo durante 3 horas una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) 20 mg de azida sódica y 17 mg de $NH_4Cl$ en 0 8 ml de MeOH y 0,1 ml de agua La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con una disolución saturada de $NH_4Cl$ sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando EtOAc al 27% en hexanos como eluyente, proporcionó 15 mg (66%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

MS m/z 348 $(M-17)^+$

Ejemplo 83 2,7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2-(4-morfolinilmetil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se calentó a reflujo durante 2 horas una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) y 0,055 ml de morfolina en 1 ml de MeOH anhidro La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con una disolución saturada de $NH_4Cl$, sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente, proporcionó 14 mg (55%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 408 $(M+H)^+$

Los compuestos siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 8 anterior

Ejemplo 84 Piperidina, 4-{[2-(cloroetinil)-1,3,4 9 10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]metil}-1-(metilsulfonil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, punto de fusión = 124-127°C

Ejemplo 85 Piperidina, 4-{[2-(cloroetinil)-1 3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]metil}-1-(etilsulfonil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- punto de fusión = 174-176°C

Ejemplo 86 Piperidina, 4-{[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]metil}-1-(2-tienilsulfonil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, punto de fusión = 145-148°C

Ejemplos 87-90

Los compuestos siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 35 anterior

Ejemplo 87 Ácido benzoico 4-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}, éster metílico {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, punto de fusión = 199-208°C (descomposición)

Ejemplo 88 Acido benzoico, 3-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}, éster metílico {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- punto de fusión = 93-95°C

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Ejemplo 89 Acido 4-tiazolcarboxílico, 2-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}, éster etílico, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-, MS 472

Ejemplo 90 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-2-propenil}- {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, MS 405 $(M-18)^+$

Ejemplo 91 Acido benzoico, 4-{3-[2-(cloroetinil)-1,3 4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

Se añadió una disolución de hidróxido potásico (250 mg) en agua (0,6 ml) a una disolución agitada del compuesto del título del Ejemplo 87 en metanol (9 ml) y se hizo refluir la disolución resultante durante 3 horas Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiental, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato magnésico y fueron concentradas in vacuo para obtener el compuesto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido (381 mg), punto de fusión = 145-146°C (descomposición)

Ejemplo 92 Morfolina 4-[4-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]- {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

Se añadió 1 3-diciclohexilcarbodiimida (47 mg) a una disolución agitada del producto del título del Ejemplo 91 (100 mg) y N-hidroxisuccinimida (26 mg) en dioxano (2,3 ml) a 0°C, se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental y se agitó la disolución durante 3 horas Se añadió acetonitrilo (10 ml) y se filtró la suspensión resultante a través de Celite® La concentración del producto de filtración proporcionó un aceite (170 mg) que cristalizó lentamente tras reposar Se suspendieron el residuo sólido y morfolina (0,08 ml) en acetonitrilo (3,5 ml) y se calentó la suspensión a 50°C durante 3 horas Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato sódico y concentradas in vacuo para obtener una espuma Una cromatografía de resolución *rapida en gel de sílice (acetato de etilo hexanos, 1 1 a 3 1) proporcionó el compuesto* del título de este Ejemplo en forma de espuma de color blanco pálido (60 mg), punto

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

de fusion = 129-136°C MS 506

Ejemplos 93 100

Los compuestos estiril amídicos siguientes se prepararon usando procedimientos análogos a los anteriormente descritos en los Ejemplos 91 y 92

Ejemplo 93 Piperazina 1-[4-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]-4-metil-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-, MS 519

Ejemplo 94 4-Piperidinol, 1-[4-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4,9 10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 520

Ejemplo 95 Benzamida, 4-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}- MS 436

Ejemplo 96 Acido benzoico, 3-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, punto de fusión = 101-105°C

Ejemplo 97 Morfolina, 4-[3-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-, punto de fusión = 135-141°C

Ejemplo 98 Piperazina, 1-[3-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9 10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]-4-metil-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 519

Ejemplo 99 4-Piperidinol, 1-[3-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, MS 520

Ejemplo 100 Morfolina 4-{[2-{3-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-4-tiazolil]carbonil}-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, MS 513

Ejemplo 101 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-2-propenil}-, 7-acetato, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (57 mg) en dioxano (1 ml) a una disolución agitada de 2,7-fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-

Esther González García
a/c Elzuburu S A
A' gual Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

PA 196302

# THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**January 14, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111**

**APPLICATION NUMBER.** ***60/132,130***
**FILING DATE** ***April 30, 1999***

**By Authority of the**
**COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P SWAIN**
**Certifying Officer**

**PART (/ ) OF (2 PART(S)**

# PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (c).

APPROV

| Docket Number | PC10118 | Type a plus sign (+) inside this box | + |
|---|---|---|---|

**INVENTOR(s)/APPLICANT(s)**

| LAST NAME | FIRST NAME | MIDDLE INITIAL | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |
|---|---|---|---|
| Dow | Robert | L. | 132 Shore Road, Waterford, CT 06385 |
| Lin | Kevin | K. | 5 Goldfinch Terrace, East Lyme, CT 06333 |
| Morgan | Bradley | P | 84 Keeny Road, Lyme, CT 06371 |
| Swick | Andrew | G | 19 Spring Rock Road, East Lyme, CT 06333 |

**TITLE OF THE INVENTION** *(280 characters max)*

GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

**CORRESPONDENCE ADDRESS**

Gregg C. Benson
Pfizer Inc.
Eastern Point Road
Groton

| STATE | Connecticut | ZIP CODE | 06340 | COUNTRY | USA |
|---|---|---|---|---|---|

**ENCLOSED APPLICATION PARTS** *(check all that apply)*

☒ Specification Number of Pages 292 ☐ Small Entity Statement

☐ Drawing(s) Number of Sheets ___ ☐ Other (specify) _____

**METHOD OF PAYMENT** *(check one)*

| | | |
|---|---|---|
| ☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees | PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT($) | $150.00 |
| ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number 16-1445 | | |

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Martha A. Gammill DATE 4/30/99

TYPED or PRINTED NAME Martha A. Gammill REGISTRATION NO. 31,820 *(if appropriate)*

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

**PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY**

Express Mail No EE279782695US

provcvr dot

# GLUCOCORTICOID RECEPTOR MODULATORS

## FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides non-steroidal compounds which are selective modulators (i.e , agonists and antagonists) of a steroid receptor, specifically, the glucocorticoid receptor The present invention also provides pharmaceutical compositions containing these compounds and methods for using these compounds to treat animals requiring glucocorticoid receptor agonist and/or antagonist therapy Glucocorticoid receptor modulators are useful to treat diseases, such as obesity, diabetes, inflammation and others as described below The present invention also provides intermediates and processes for preparing these compounds.

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Nuclear receptors are classically defined as a family of ligand dependent transcription factors, that are activated in response to ligand binding (R.M Evans, 240 Science, 889 (1988)). Members of this family include the following receptors: glucocorticoid, mineralocorticoid, androgen, progesterone and estrogen. Naturally occurring ligands to these receptors are low molecular weight molecules that play an important role in health and in many diseases. Excesses or deficiencies of these ligands can have profound physiological consequences. As an example, glucocorticoid excess results in Cushing's Syndrome, while glucocorticoid insufficiency results in Addison's Disease

The glucocorticoid receptor (GR) is present in glucocorticoid responsive cells where it resides in the cytosol in an inactive state until it is stimulated by an agonist. Upon stimulation the glucocorticoid receptor translocates to the cell nucleus where it specifically interacts with DNA and/or protein(s) and regulates transcription in a glucocorticoid responsive manner Two examples of proteins that interact with the glucocorticoid receptor are the transcription factors, API and NFκ-B Such interactions result in inhibition of API- and NFκ-B- mediated transcription and are believed to be responsible for some of the anti-inflammatory activity of endogenously administered glucocorticoids. In addition, glucocorticoids may also exert physiologic effects independent of nuclear transcription Biologically relevant glucocorticoid receptor agonists include cortisol and corticosterone Many synthetic glucocorticoid receptor agonists exist including dexamethasone, prednisone and prednisilone. By

EXPRESS MAIL NO. EE279782695 US

6 01321130 *0430

definition, glucocorticoid receptor antagonists bind to the receptor and prevent glucocorticoid receptor agonists from binding and eliciting GR mediated events, including transcription. RU486 is an example of a non-selective glucocorticoid receptor antagonist.

U.S. Patent No. 3,683,091 discloses phenanthrene compounds, specifically certain di-7-hydroxy or methyl-2,3,4,4a,9,10-hexahydrophenanthren-2-one and 4a-alkyl derivatives, hydrogenated derivatives, functional derivatives and optically active isomers thereof useful as specific anti-acne agents.

Japanese Patent Application, Publication No. 45014056, published 20 May 1970, discloses the manufacture of 1,2,3,4,9,10,11α,12-octahydro-7-methoxy-12β-butylphenanthren-2β-ol and certain of its derivatives useful as antiandrogenic and antianabolic drugs.

Japanese Patent Application, Publication No. 6-263688, published 20 September 1994, discloses certain phenanthrene derivatives which are interleukin-1 (IL-1) inhibitors. It also discloses their preparation and certain intermediates thereto. International Patent Application Publication No. WO 95/10266, published 20 April 1995, discloses the preparation and formulation of certain phenanthrene derivatives as nitrogen monoxide synthesis inhibitors.

Japanese Patent Application, Publication No. 45-38500, published 20 November 1970, discloses a method of making certain optically active phenanthrene derivatives which are useful as antiandrogenic agents.

European Patent Application, Publication No. 0 188 396, published 23 July 1986, discloses certain substituted steroid compounds, certain process and intermediates for preparing them, their use and pharmaceutical compositions containing them. These compounds are disclosed to possess antiglucocorticoid activity, and some of them have glucocorticoid activity

C.F Bigge et al., J Med Chem. 1993, 36, 1977-1995, discloses the synthesis and pharmacolgical evaluation of a series of octahydrophenanthrenamines and certain of their heterocyclic analogues as potential noncompetitive antagonists of the *N*-methyl-D-aspartate receptor complex.

P R. Kanjilal et al , J. Org. Chem. 1985, *50*, 857-863, discloses synthetic studies toward the preparation of certain complex diterpenoids.

0132130 .04309

G Sinha et al. J Chem. Soc., Perkin Trans. I (1983), (10), 2519-2528, discloses the synthesis of the isomeric bridged diketones *cis*-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-1,4a-ethanophenanthren-2(1*H*),12-dione and *trans*-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-3,4a-ethanophenanthren-2(1*H*),12-dione by highly regioselective intramolecular aldol condensations through the stereochemically defined *cis*- and *trans*-2,2-ethylenedioxy-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren-4a-ylacetaldehydes.

U R. Ghatak, M Sarkar and S K. Patra, Tetrahedron Letters No. 32, pp. 2929-2931, 1978, discloses a simple stereospecific route to certain polycyclic bridged-ring intermediates useful in preparing some complex diterpenoids.

P N. Chakraborty et al , Indian J Chem. (1974), 12(9), 948-55, discloses the synthesis of 1α-methyl-1β,4aβ-dicarboxy-1,2,3,4,4a,9,10,10aβ-octahydrophenanthrene, an intermediate in the synthesis of certain diterpenoids and diterpene alkaloids, and of 1β,4aβ-dicarboxy-1,2,3,4,4a,9,10,10aα-octahydrophenanthrene

E. Fujita et al , J Chem. Soc., Perkin Trans. I (1974), (1), 165-77, discloses the preparation of enmein from 5-methoxy-2-tetralone via ent-3-β,2-epoxy-3-methoxy-17-norkaurane-6α,16α-diol.

H. Sdassi et al., Synthetic Communications, 25(17), 2569-2573 (1995) discloses the enantioselective synthesis of (R)-(+)-4a-cyanomethyl-6-methoxy-3,4,9,10-tetrahydrophenanthren-2-one, which is a key intermediate in morphinan synthesis.

T Ibuka et al., Yakugaku Zasshi (1967), 87(8), 1014-17, discloses certain alkaloids of menispermaceous plants.

Japanese Patent 09052899, dated 25 February 1997, discloses certain diterpene or triterpene derivatives which are leukotriene antagonists obtained by extraction from *Tripteryglum wilfordii* for therapeutic use.

U S. Patent No. 5,696,127 discloses certain nonsteroidal compounds, such as 5H-chromeno[3,4-f]quinolines, which are selective modulators of steroid receptors.

Published European Patent Application 0 188 396, published 23 July 1986, discloses certain steroid compounds substituted at position 10, which possess antiglucocorticoid activity, and some of which have glucocorticoid activity

U.S. Patent No. 5,767, 113 discloses certain synthetic steroid compounds useful for concurrently activating glucocorticoid-induced response and reducing multidrug resistance.

Published European Patent Application 0 683 172, published 11 November 1995, discloses certain 11,21-bisphenyl-19-norpregnane derivatives having anti-glucocorticoid activity and which can be used to treat or prevent glucocorticoid-dependent diseases.

D Bonnet-Delpon et al., Tetrahedron (1996), 52(1), 59-70, discloses certain $CF_3$-substituted alkenes as good partners in Diels-Alder reactions with Danishefsky's diene and in 1,3-dipolar cycloadditions with certain nitrones and non-stabilized azomethine ylides.

International Patent Application Publication No. WO 98/26783, published 25 June 1998, discloses the use of certain steroid compounds with anti-glucocorticoid activity, with the exception of mifepristone, for preparing medicaments for the prevention or treatment of psychoses or addictive behavior

International Patent Application Publication No. WO 98/27986, published 2 July 1998, discloses methods for treating non-insulin dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), or Type II Diabetes, by administering a combination of treatment agents exhibiting glucocorticoid receptor type I agonist activity and glucocorticoid receptor type II antagonist activity Treatment agents such as certain steroid compounds having both glucocorticoid receptor type I agonist activity and glucocorticoid receptor type II antagonist activity are also disclosed

International Patent Application Publication No. WO 98/31702, published 23 July 1998, discloses certain 16-hydroxy-11-(substituted phenyl)-estra-4,9-diene derivatives useful in the treatment or prophylaxis of glucocorticoid dependent diseases or symptoms.

Published European Patent Application 0 903 146, published 24 March 1999, discloses that the steroid 21-hydroxy-6,19-oxidoprogesterone (21OH- 6OP) has been found to be a selective antiglucocorticoid and is used for the treatment of diseases associated with an excess of glucocorticoids in the body, such as the Cushing's syndrome or depression

All of the above cited patents and published patent applications are hereby incorporated by reference herein in their entirety

WO 00/21130 PCT/US99/24309

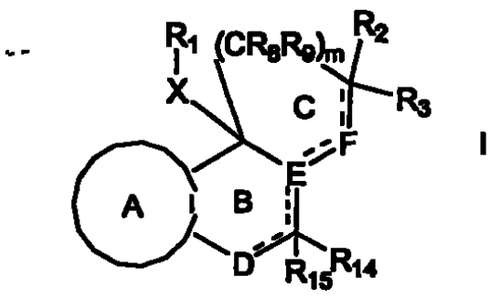
J A. Findlay et al, Tetrahedron Letters No. 19, pp. 869-872, 1962, discloses certain intermediates in the synthesis of diterpene alkaloids.

Although there are glucocorticoid receptor therapies in the art, there is a continuing need for and a continuing search in this field of art for selective glucocorticoid receptor therapies. Thus, the identification of non-steroidal compounds which have specificity for one or more steroid receptors, but which have reduced or no cross-reactivity for other steroid or intracellular receptors, is of significant value in this field.

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention particularly provides.

compounds of formula I

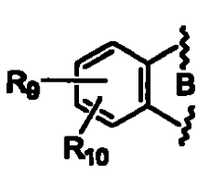


I

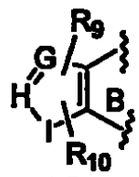
isomers thereof, prodrugs of said compounds and isomers, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers and prodrugs, wherein m is 1 or 2;

- - - represents an optional bond,

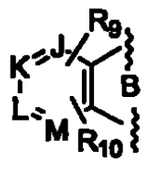
A is selected from the group consisting of



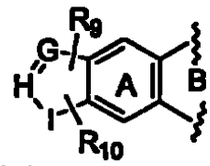
A-1



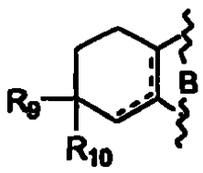
A-2



A-3



A-4



and

A-5

D is $CR_7$, $CR_7R_{16}$, N, $NR_7$ or O;

E is C, $CR_8$ or N,

F is $CR_4$, $CR_4R_5$ or O;

G, H and I together with 2 carbon atoms from the A-ring or 2 carbon atoms from the B-ring form a 5-membered heterocyclic ring comprising one or more N, O or S atoms; provided that there is at most one of O and S per ring;

J, K, L and M together with 2 carbon atoms from the B-ring forms a 6-membered heterocyclic ring comprising 1 or more N atoms,

X is a) absent, b) $-CH_2-$, c) -CH(OH)- or d) -C(O)-;

$R_1$ is a) -H, b) -Z-$CF_3$, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl, f) -CHO, g) $-CH=N-OR_{12}$, h) -Z-C(O)$OR_{12}$, i) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, j) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, k) -Z-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-$NR_{12}$het, m) -Z-het, n) -Z-O-het, o) -Z-aryl', p) -Z-O-aryl', q) -CHOH-aryl' or r) -C(O)-aryl'; wherein aryl' in substituents o) to r) is substituted independently with 0, 1 or 2 of the following: -Z-OH, -Z-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-het, -C(O)$NR_{12}R_{13}$, -C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, -C(O)OH, -C(O)-het, -$NR_{12}$-C(O)-($C_1$-$C_8$)alkyl, -$NR_{12}$-C(O)-($C_2$-$C_8$)alkenyl, -$NR_{12}$-C(O)-($C_2$-$C_8$)alkynyl, -$NR_{12}$-C(O)-Z-het, -CN, -Z-het, -O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, -$NR_{12}$-Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, -N(Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl)$_2$, -$NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, -$NR_{12}$-$SO_2$-het, -C(O)H, -Z-$NR_{12}$-Z-O($C_1$-$C_8$)alkyl, -Z-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, -Z-N(Z-O($C_1$-$C_8$)alkyl)$_2$, -$SO_2R_{12}$, -$SOR_{12}$, -$SR_{12}$, -$SO_2NR_{12}R_{13}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, -O-$SO_2$-($C_1$-$C_4$)alkyl, -halo or -$CF_3$,

Z for each occurrence is independently a) -($C_0$-$C_8$)alkyl, b) -($C_2$-$C_8$)alkenyl or c) -($C_2$-$C_8$)alkynyl;

$R_2$ is a) -H, b) -halo, c) -OH, d) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 or 1 -OH, e) -$NR_{12}R_{13}$, f) -Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, g) -Z-C(O)$NR_{12}R_{13}$, h) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl, l) -Z-O-C(O)-($C_1$-$C_8$)alkyl, j) -Z-O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ k)

0132130 - 04/30/99

-Z-O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-O($C_1$-$C_8$)alkyl, l) -O-($C_2$-$C_8$)alkenyl, m) -O-($C_2$-$C_8$)alkynyl, n) -O-Z-het, o) -COOH p) -C(OH)$R_{12}R_{13}$ or q) -Z-CN,

$R_3$ is a) -H, b) -($C_1$-$C_{10}$)alkyl wherein 1 or 2 carbon atoms, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 or 2 heteroatoms independently selected from S, O and N and wherein each carbon atom is substituted with 0, 1 or 2 $R_y$ c) -($C_2$-$C_{10}$)alkenyl substituted with 0, 1 or 2 $R_y$, d) -($C_2$-$C_{10}$)alkynyl wherein 1 carbon atom, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 oxygen atom and wherein each carbon atom is substituted with 0, 1 or 2 $R_y$, e) -CH=C=$CH_2$, f) -CN, g) -($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, h) -Z-aryl, i) -Z-het, j) -C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, k) -O($C_1$-$C_8$)alkyl, l) -Z-S-$R_{12}$, m) -Z-S(O)-$R_{12}$, n) -Z-S(O)$_2$-$R_{12}$, o) -$CF_3$, p) -$NR_{12}$O-($C_1$-$C_8$)alkyl or q) -$CH_2OR_y$,

provided that one of $R_2$ and $R_3$ is absent when there is a double bond between $CR_2R_3$ (the 7 position) and the F moiety (the 8 position) of the C-ring,

$R_y$ for each occurrence is independently a) -OH, b) -halo, c) -Z-$CF_3$, d) -Z-CF($C_1$-$C_3$ alkyl)$_2$, e) -CN, f) -$NR_{12}R_{13}$, g) -($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, h) -($C_3$-$C_8$)cycloalkenyl, i) -($C_0$-$C_3$)alkyl-aryl, j) -het or k) -$N_3$,

or $R_2$ and $R_3$ are taken together to form a) =$CHR_{11}$, b) =$NOR_{11}$, c) =O, d) =N-$NR_{12}$, e) =N-$NR_{12}$-C(O)-$R_{12}$, f) oxiranyl or g) 1,3-dioxolan-4-yl;

$R_4$ and $R_5$ for each occurrence are independently a) -H, b) -CN, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo, f) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, g) -O-($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, h) -O-($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo, i) halo, j) -OH, k) ($C_3$-$C_8$)cycloalkyl or l) ($C_3$-$C_8$)cycloalkenyl;

or $R_4$ and $R_5$ are taken together to form =O;

$R_6$ is a) -H, b) -CN, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo or f) -OH;

$R_7$ and $R_{18}$ for each occurrence are independently a) -H, b) -halo, c) -CN, d) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo or f) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo; provided that $R_7$ is other than -CN or -halo when D is $NR_7$,

0132130 • 04309

or $R_7$ and $R_{16}$ are taken together to form =O;

$R_8$, $R_9$, $R_{14}$ and $R_{15}$ for each occurrence are independently a) -H, b) -halo, c) $(C_1-C_8)$alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) -$(C_2-C_8)$alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) -$(C_2-C_8)$alkynyl substituted with 0 to 3 halo, f) -CN, g) -$(C_3-C_8)$cycloalkyl, h) -$(C_3-C_8)$cycloalkenyl, i) -OH, j) -O-$(C_1-C_8)$alkyl, k) -O-$(C_1-C_8)$alkenyl, l) -O-$(C_1-C_8)$alkynyl, m) -$NR_{12}R_{13}$, n) -C(O)$OR_{12}$ or o) -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

or $R_8$ and $R_9$ are taken together on the C-ring to form =O; provided that when m is 2, only one set of $R_8$ and $R_9$ are taken together to form =O;

or $R_{14}$ and $R_{15}$ are taken together to form =O; provided that when $R_{14}$ and $R_{15}$ are taken together to form =O, D is other than $CR_7$ and E is other than C;

$R_{10}$ is a) -$(C_1-C_{10})$alkyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and -$N_3$, b) -$(C_2-C_{10})$alkenyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and -$N_3$, c) -$(C_2-C_{10})$alkynyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and -$N_3$, d) -halo, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z-$NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j) -Z-C(O)-$(C_1-C_8)$alkyl, k) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-CN, m) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, n) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-aryl, o) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, p) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-O-$(C_1-C_8)$alkyl, q) -$(C_1-C_8)$alkyl-C(O)OH, r) -Z-C(O)O-$(C_1-C_8)$alkyl, s) -Z-O-$(C_0-C_8)$alkyl-het, t) -Z-O-$(C_0-C_8)$alkyl-aryl, u) -Z-O-$(C_1-C_8)$alkyl substituted with 0 to 2 $R_a$, v) -Z-O-$(C_1-C_8)$alkyl-CH(O), w) -Z-O-$(C_1-C_8)$alkyl-$NR_{12}$-het, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z-$NR_{12}R_{13}$, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)-$(C_1-C_8)$alkyl, d1) -Z-O-Z-C(S)-$NR_{12}R_{13}$, e1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, f1) -Z-O-Z-$(C_1-C_8)$alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)-O-$(C_1-C_8)$alkyl, h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-O-$(C_1-C_8)$alkyl, j1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-OH k1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, l1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, m1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-$SO_2$-$(C_1-C_8)$alkyl, n1) -Z-O-Z-C(=$NR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), o1) -Z-O-Z-C(=N$OR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), p1) -Z-$NR_{12}$-C(O)-O-Z-$NR_{12}R_{13}$, q1) -Z-S-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, r1) -Z-O-$SO_2$-$(C_1-C_8)$alkyl, s1) -Z-O-$SO_2$-aryl, t1) -Z-O-$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, u1) -Z-O-$SO_2$-$CF_3$, v1) -Z-$NR_{12}$C(O)$OR_{13}$ or w1) -Z-$NR_{12}$C(O)$R_{13}$,

or $R_9$ and $R_{10}$ are taken together on the moiety of formula A-5 to form a) = O or b) = N$OR_{12}$,

0132130 .04309

$R_{11}$ is a) -H, b) -($C_1$-$C_5$)alkyl, c) -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl or d) -($C_0$-$C_3$)alkyl-aryl,

$R_{12}$ and $R_{13}$ for each occurrence are each independently a) -H, b) -($C_1$-$C_6$)alkyl wherein 1 or 2 carbon atoms, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 or 2 heteroatoms independently selected from S, O and N and wherein each carbon atom is substituted with 0 to 6 halo, c) -($C_2$-$C_6$)alkenyl substituted with 0 to 6 halo, or d) -($C_1$-$C_6$)alkynyl wherein 1 carbon atom, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 oxygen atom and wherein each carbon atom is substituted with 0 to 6 halo;

or $R_{12}$ and $R_{13}$ are taken together with N to form het;

or $R_8$ and $R_{14}$ or $R_{15}$ are taken together to form 1,3-dioxolanyl;

aryl is a) phenyl substituted with 0 to 3 $R_x$, b) naphthyl substituted with 0 to 3 $R_x$ or c) biphenyl substituted with 0 to 3 $R_x$,

het is a 5-,6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another heterocycle, and the nitrogen may be in the oxidized state giving the N-oxide form; and substituted with 0 to 3 $R_x$,

$R_x$ for each occurrence is independently a) -halo, b) -OH, c) -($C_1$-$C_6$)alkyl, d) -($C_2$-$C_6$)alkenyl, e) -($C_2$-$C_6$)alkynyl, f) -O($C_1$-$C_6$)alkyl, g) -O($C_2$-$C_6$)alkenyl, h) -O($C_2$-$C_6$)alkynyl, i) -($C_0$-$C_6$)alkyl-$NR_{12}R_{13}$, j) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, k) -Z-$SO_2R_{12}$, l)-Z-$SOR_{12}$, m) -Z-$SR_{12}$, n) -$NR_{12}$-$SO_2R_{13}$, o) -$NR_{12}$-C(O)-$R_{13}$, p) -$NR_{12}$-$OR_{13}$, q) -$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, r) -CN, s) -$CF_3$, t) -C(O)($C_1$-$C_6$)alkyl, u) =O, v) -Z-$SO_2$-phenyl or w) -Z-$SO_2$-het';

aryl' is phenyl, naphthyl or biphenyl;

het' is a 5-,6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another heterocycle;

provided that:

1) X-$R_1$ is other than hydrogen or methyl;

0132130 .04309

2) when $R_9$ and $R_{10}$ are substituents on the A-ring they are other than mono- or di-methoxy;

3) when $R_2$ and $R_3$ are taken together to form =CH-$R_{11}$ or =O wherein $R_{11}$ is -O($C_1$-$C_3$)alkyl, then -X-$R_1$ is other than ($C_1$-$C_4$)alkyl,

4) when $R_2$ and $R_3$ are taken together to form =O and $R_9$ is hydrogen on the A-ring; or when $R_2$ is hydroxy, $R_3$ is hydrogen and $R_9$ is hydrogen on the A-ring, then $R_{10}$ is other than -O-($C_1$-$C_3$)alkyl or -O-$CH_2$-phenyl at the 2-position of the A-ring;

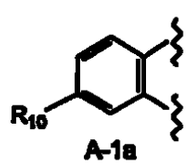
5) when X-$R_1$ is ($C_1$-$C_4$)alkyl, ($C_2$-$C_4$)alkenyl or ($C_2$-$C_4$)alkynyl, $R_9$ and $R_{10}$ are other than mono-hydroxy or =O, including the diol form thereof, when taken together; and

6) when X is absent, $R_1$ is other than a moiety containing a heteroatom selected from N, O or S directly attached to the juncture of the B-ring and the C-ring.

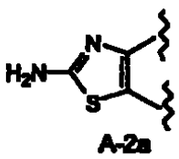
More particularly, the present invention provides:

compounds of formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,

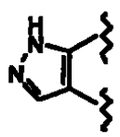
wherein the A-ring is selected from the group consisting of:



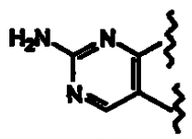
A-1a



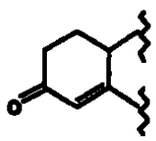
A-2a



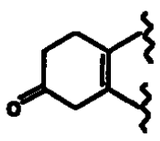
A-2b



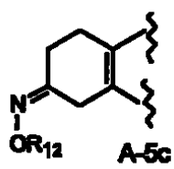
A-3a



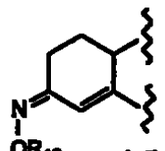
A-5a



A-5b



A-5c



A-5d

D is $CR_7$, $CR_7R_{18}$ or O,

E is C, $CR_6$ or N,

F is $CR_4$, $CR_4R_5$ or O; and

X is -$CH_2$-

More particularly, the present invention provides.

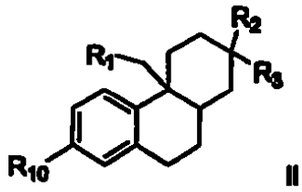
0130209.0130209

compounds of formula I, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,

wherein D is $CH_2$, E is CH, F is $CH_2$, $R_8$ is -H, $R_9$ is -H on the C-ring; m is 2; $R_{14}$ is -H, $R_{15}$ is -H, and the A-ring is the moiety of formula A-1a.

More particularly, the present invention provides:

compounds of formula II



II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,

wherein $R_2$ is a) -OH or b) -O-$CH_2$-het;

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_4$)alkyl substituted with 0 or 1 of the following -$CF_3$, -CN, -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, -phenyl or -$N_3$, b) -C≡C- substituted with 1 of the following -($C_1$-$C_3$)alkyl, -Cl, -$CF_3$, -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, -phenyl or -benzyl; c) -$CH_2$OH, d) -$CH_2$O($C_1$-$C_6$)alkyl wherein 1 carbon atom may optionally be replaced with 1 oxygen atom, e) -$CH_2$O($C_2$-$C_3$)alkenyl, f) -$CH_2$O($C_2$-$C_3$)alkynyl wherein 1 carbon atom may optionally be replaced with 1 oxygen atom, g) -$CH_2OR_y$, h) -CN or I) -$CF_3$,

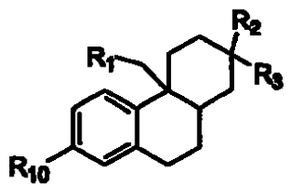
$R_y$ is a) -($C_1$-$C_3$)alkyl -$CF_3$, b) -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, c) -phenyl or d) -benzyl;

or $R_2$ and $R_3$ are taken together to form a) -1,3-dioxolan-4-yl or b) =$NOR_{11}$,

$R_{11}$ is a) -H, b) -($C_1$-$C_6$)alkyl, c) -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, d) -phenyl or e) -benzyl.

In addition, more particularly, the present invention provides.

compounds of formula II



II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein $R_1$ is a) -($C_1$-$C_4$)alkyl, b) -($C_2$-$C_4$)alkenyl, c) -phenyl substituted with 0 or 1 of the following -OH -$NR_{12}R_{13}$ -$NR_{12}$-C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, -CN, -Z-het,

184

6013213D.04309

-O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -$NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, -$NR_{12}$-$SO_2$-het, -O-C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl or -O-$SO_2$-($C_1$-$C_4$)alkyl; d) -O-phenyl substituted with 0 or 1 of the following -Z-$NR_{12}R_{13}$ or -C(O)$NR_{12}R_{13}$, or e) -CH=CH-phenyl wherein phenyl is substituted with 0 or 1 of the following: -Z-$NR_{12}R_{13}$ or -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

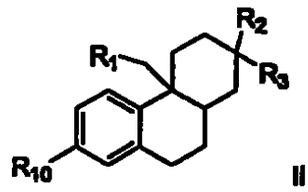
Z for each occurrence is independently -($C_0$-$C_2$)alkyl,

$R_{10}$ is a) -CH(OH)($C_1$-$C_3$)alkyl b) -CN, c) -OH, d) -het, e) -C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH-Z-het, h) -O-($C_0$-$C_2$)alkyl-het, i) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, j) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het or k) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-$NR_{12}R_{13}$,

$R_{12}$ and $R_{13}$ are independently a) -H or b) -($C_1$-$C_4$)alkyl,

or $R_{12}$ and $R_{13}$ are taken together with N to form het.

Yet, even more particularly, the present invention provides compounds of formula II




II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

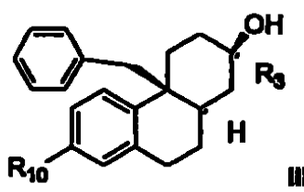
$R_2$ is -OH;

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is -OH

Most particularly, the present invention provides:

compounds of formula III




III

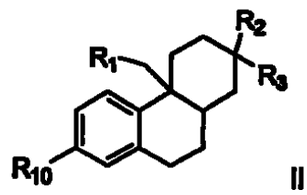
6013213 .04309

prodrugs thereof or pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs,

wherein $R_9$ and $R_{10}$ are as defined immediately above.

In addition, the present invention more particularly provides.

compounds of formula II



II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,

wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl,

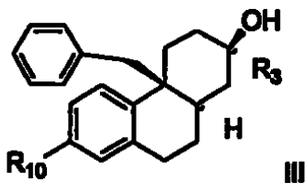
$R_2$ is -OH,

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2O$($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is -CN.

Most particularly, the present invention provides.

compounds of formula III



III

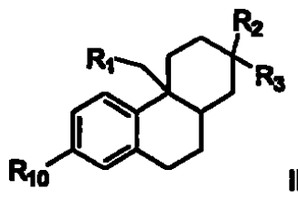
prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs;

wherein $R_9$ and $R_{10}$ are as defined immediately above. Preferably, it provides a compound of formula III wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -CN, a compound of formula III wherein $R_9$ is -($CH_2$)$_2$-$CH_3$ and $R_{10}$ is -CN, a compound of formula III wherein $R_9$ is -$CF_3$ and $R_{10}$ is -CN; and a compound of formula III wherein $R_9$ is -$CH_2CH_2CF_3$ and $R_{10}$ is -CN, and pharmaceutically acceptable salts thereof

In addition, the present invention more particularly provides

126

compounds of formula II



II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,

wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

$R_2$ is -OH,

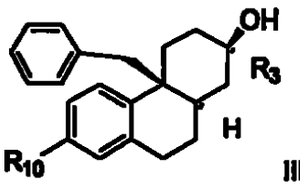
$R_3$ is a) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2O$($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl,

Z is -($C_0$-$C_2$) alkyl.

Most particularly, the present invention provides.

compounds of formula III



III

prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs,

wherein $R_3$ is a) -($CH_2$)$_2$-$CF_3$, b) -($CH_2$)$_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$,

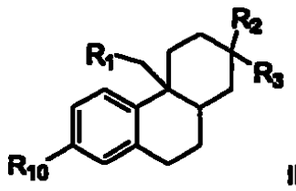
$R_{10}$ is as defined immediately above Preferably, it provides a compound of formula III or a pharmaceutically acceptable salt thereof as follows: a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(4-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(3-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$

60132130.0430099

and $R_{10}$ is -C(O)-NH-(2-pyrazinyl); a compound of formula III wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CF_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_9$ is -$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl), a compound of formula III wherein $R_9$ is -$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-(3-pyridinyl); and a compound of formula III wherein $R_9$ is -$CF_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl).

In addition, the present invention more particularly provides.

compounds of formula II



II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein $R_1$ is a) -$(C_2$-$C_4)$alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl,

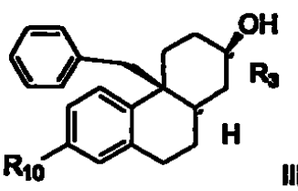
$R_2$ is -OH;

$R_3$ is a) -$(C_1$-$C_4)$alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2O(C_1$-$C_3)$alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is -O-$(C_1$-$C_2)$alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and f) oxadiazolyl.

Most particularly, the present invention provides:

compounds of formula III



III

prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs,

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$,

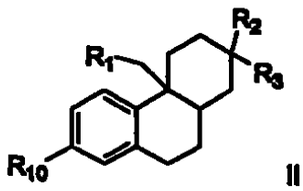
$R_{10}$ is $-O-(C_1-C_2)$alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of a) 2-pyridinyl, b) 3-pyridinyl, c) 4-pyridinyl, d) 2-methyl-3-pyridinyl and e) pyrazinyl

Preferably, it provides a compound of formula III and pharmaceutically acceptable salts thereof as follows: a compound of formula III wherein $R_3$ is $-C\equiv C-CH_3$ and $R_{10}$ is $-O-CH_2-$(4-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is $-C\equiv C-CH_3$ and $R_{10}$ is $-O-CH_2-$(2-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is $-(CH_2)_2-CF_3$ and $R_{10}$ is $-O-CH_2-$(3-pyridinyl), a compound of formula III

wherein $R_3$ is $-(CH_2)_2-CF_3$ and $R_{10}$ is $-O-CH_2-$(2-methyl-3-pyridinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is $-(CH_2)_2-CF_3$ and $R_{10}$ is $-O-CH_2-$(2-pyridinyl); and a compound of formula III wherein $R_3$ is $-CF_3$ and $R_{10}$ is $-O-CH_2-$(2-methyl-3-pyridinyl).

In addition, the present invention more particularly provides.

compounds of formula II




II

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,

wherein $R_1$ is a) $-(C_2-C_4)$alkyl, b) $-CH_2-CH=CH_2$ or c) -phenyl;

$R_2$ is -OH;

$R_3$ is a) $-(C_1-C_4)$alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) $-C\equiv C-CH_3$, c) $-C\equiv C-Cl$, d) $-C\equiv C-CF_3$, e) $-CH_2O(C_1-C_3)$alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$,or f) $-CF_3$,

$R_{10}$ is a) $-O-Z-C(O)-NH-(C_0-C_3)$alkyl-$N((C_1-C_2)alkyl)_2$, b) $-O-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, or c) $-O-Z-C(O)-NH-(C_0-C_3)$alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of 1) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, 2) pyrimidinyl, 3) pyrazinyl, 4) morpholinyl, 5) pyrrolidinyl, 6) imidazolyl and 7) oxadiazolyl;

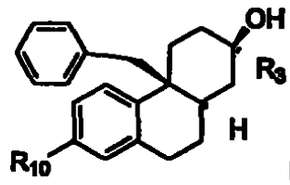
0013213D.0430099

$R_{12}$ and $R_{13}$ are independently a) -H or b) -($C_1$-$C_2$)alkyl, or $R_{12}$ and $R_{13}$ are taken together with N to form pyrrolidinyl,

Z is -($C_0$-$C_1$) alkyl.

Most particularly, the present invention provides:

compounds of formula III




III

prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds or prodrugs;

wherein $R_3$ is a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$,

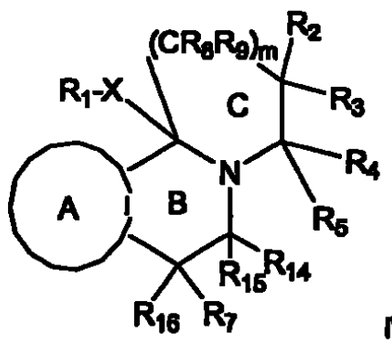
$R_{10}$ is a) -O-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-N(($C_1$-$C_2$)alkyl)$_2$, b) -O-C(O)-N$(CH_3)_2$, c) -O-C(O)-(1-pyrrolidinyl) or d) -O-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of 1) 2-pyridinyl, 2) 3-pyridinyl, 3) 4-pyridinyl, 4) 2-methyl-3-pyridinyl, 5) pyrazinyl, 6) morpholinyl, 7) pyrrolidinyl and 8) imidazolyl.

Preferably, it provides a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(1-pyrrolidinyl); a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$- N$(CH_3)_2$, a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$CH_2$-2-pyridyl; a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$CH_2$-4-pyridyl, and a compound of formula III wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$CH_2$-3-pyridyl; and pharmaceutically acceptable salts of the above compounds.

The present invention also provides.

compounds of formula IV

6013213D 'D43D 9

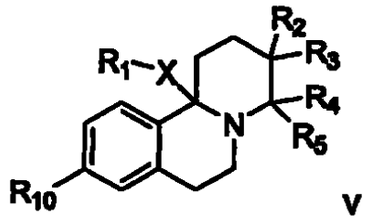


IV

Isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,
wherein the variables are as defined above for formula I

More particularly, the present invention provides compounds of formula V, isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,
wherein $R_8$ is -H, $R_9$ is -H on the C-ring; m is 2; $R_7$ is -H, $R_{14}$ is -H, $R_{15}$ is -H, $R_{16}$ is -H; and the A-ring is the moiety of formula A-1a.

Even more particularly, the present invention provides compounds of formula V



V

Isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs,
wherein X is $-CH_2-$;

$R_1$ is a) $-(C_1-C_4)$alkyl, b) $-(C_2-C_4)$alkenyl, c) -phenyl substituted with 0 or 1 of the following -OH, $-NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}-C(O)-(C_1-C_4)$alkyl, -CN, -Z-het, $-O-(C_1-C_3)$alkyl-$C(O)-NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, $-Z-NR_{12}-SO_2-R_{13}$, $-NR_{12}-SO_2$-het -O-C(O)-$(C_1-C_4)$alkyl or $-O-SO_2-(C_1-C_4)$alkyl; d) -O-phenyl substituted

with 0 or 1 of the following: -Z-$NR_{12}R_{13}$ or -C(O)$NR_{12}R_{13}$, e) -CH=CH-phenyl wherein phenyl is substituted with 0 or 1 of the following: -Z-$NR_{12}R_{13}$ or -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

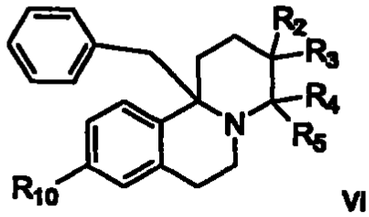
Z is for each occurrence independently -($C_0$-$C_2$)alkyl,

$R_4$ and $R_5$ are each hydrogen or are taken together to form =O;

$R_{10}$ is a) -CH(OH)($C_1$-$C_3$)alkyl, b) -CN, c) -OH, d) -het, e) -C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH-Z-het, h) -O-($C_0$-$C_2$)alkyl-het, i) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ or j) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het;

$R_{12}$ and $R_{13}$ for each occurrence are independently a) -H or b) -($C_1$-$C_4$)alkyl

Most particularly, the present invention provides compounds of formula VI



VI

isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein $R_2$ is a) -C(O)OH, b) -C(O)$OCH_3$, c) -C(O)$OCH_2CH_3$ or d) -$CH_2OH$;

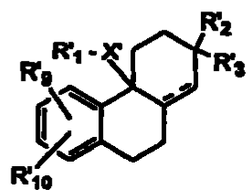
$R_3$ is a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$ or d) -$CF_3$,

$R_4$ and $R_5$ are each hydrogen or are taken together to form =O;

$R_{10}$ is a) -OH, b) -O-($C_0$-$C_3$)alkyl-phenyl or c) -O-($C_0$-$C_3$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of a) 2-pyridinyl, b) 3-pyridyl, c) 4-pyridyl, d) 2-methyl-3-pyridyl and e) pyrazinyl.

The present invention also provides:

compounds of formula VII



VII

and isomers thereof;

wherein - - - is an optional bond,

X' is -$CH_2$-,

$R'_1$ is phenyl substituted with 0, 1 or 2 $R'_x$,

$R'_2$ is -OH;

$R'_3$ is a) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 or 1 $R'_y$ or b) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 or 1 $R'_y$,

$R'_y$ is $-CF_3$,

or $R'_2$ and $R'_3$ are taken together to form =O;

$R'_9$ is -H;

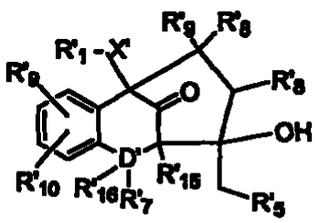
$R'_{10}$ is a) -halo, b) -C(O)OH, c) -C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, d) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, e) -CN, f) -OH or g) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl;

$R'_x$ is a) -halo, b) -OH, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl, d) -CN, e) $-CF_3$, f) -($C_0$-$C_8$)alkyl-$NR'_2R'_{13}$, g) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, h) -$NR'_{12}$-$SO_2R'_{13}$, i) -$NR'_{12}$-C(O)-$R'_{13}$, j) $-SO_2R'_{12}$ or k) -$SO_2$-$NR'_{12}R'_{13}$,

$R'_{12}$ and $R'_{13}$ for each occurrence are each independently a) -H or b) -($C_1$-$C_8$)alkyl

The present invention also provides.

compounds of formula VIII



VIII

and isomers thereof;

wherein D' is C;

X' is $-CH_2-$,

$R'_1$ is phenyl substituted with 0 to 2 $R'_x$,

$R'_5$, $R'_7$, $R'_8$, $R'_9$, $R'_{15}$ and $R'_{16}$ for each occurrence are independently a) -H, b) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl or d) halo;

$R'_{10}$ is a) -halo, b) -CN, c) -OH, d) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, e) -C(O)-$NR'_{12}$-Z'-het wherein het is substituted with 0 or 1 $R'_x$, f)-C(O)-$NR'_{12}$-Z'-aryl wherein aryl is substituted with 0 or 1 $R'_x$, g) -O-($C_0$-$C_8$)alkyl-het wherein het is substituted with 0 or 1 $R'_x$, or h) -O-($C_0$-$C_8$)alkyl-aryl wherein aryl is substituted with 0 or 1 $R'_x$,

Z' is a) -($C_0$-$C_8$)alkyl, b) -($C_2$-$C_8$)alkenyl, or c) -($C_2$-$C_8$)alkynyl,

WO 2004/013130 PCT/US2003/024099

$R'_x$ is a) -halo, b) -OH c) -($C_1$-$C_6$)alkyl, d) -CN, e) -$CF_3$, f) -($C_0$-$C_6$)alkyl-$NR'_{12}R'_{13}$, g) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, h) -$NR'_{12}$-$SO_2R'_{13}$, i) -$NR'_{12}$-C(O)-$R'_{13}$, j) -$SO_2R'_{12}$ or k) -$SO_2$-$NR'_{12}R'_{13}$,

$R'_{12}$ and $R'_{13}$ for each occurrence are each independently a) -H or b) -($C_1$-$C_6$)alkyl;

aryl is phenyl;

het is a 5-,6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur

The present invention provides methods of treating obesity in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. More particularly, the present invention provides such methods wherein the mammal is a female or male human.

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

The present invention also provides pharmaceutical compositions for the treatment of obesity comprising an obesity treating amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

The present invention also provides pharmaceutical combination compositions comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

6012130.0430 9

a second compound, said second compound being a $\beta_3$ agonist, a thyromimetic agent, an eating behavior modifying agent or a NPY antagonist; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent. More particularly, it provides such compositions wherein the second compound is orlistat or sibutramine.

In addition, the present invention provides methods of treating obesity comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

a second compound, said second compound being a $\beta_3$ agonist, a thyromimetic agent, an eating behavior modifying agent or a NPY antagonist; and

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect. More particularly, it provides such methods wherein the second compound is orlistat or sibutramine.

The present invention also provides kits comprising

a) a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form,

b) a second compound, said second compound being a $\beta_3$ agonist, a thyromimetic agent, an eating behavior modifying agent or a NPY antagonist; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and

c) a container for containing said first and second dosage forms, wherein the amounts of said first and second compounds result in a therapeutic effect.

In addition, the present invention provides methods of inducing weight loss in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. The present invention also provides pharmaceutical compositions for inducing weight loss comprising a weight loss-treating amount of a compound of formula I an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a

6013213D • 04309

pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

Another aspect of the present invention provides methods of treating diabetes in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

The present invention also provides pharmaceutical compositions for the treatment of diabetes comprising a diabetes-treating amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

In addition, the present invention provides pharmaceutical combination compositions comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising:

a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a sorbitol dehydrogenase inhibitor, insulin, troglitazone, sulfonylureas glipazide, glyburide, or chlorpropamide; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent. More particularly, the present invention provides such pharmaceutical combinationcompositions wherein the aldose reductase inhibitor is 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- or a pharmaceutically acceptable salt thereof

The present invention also provides methods of treating diabetes comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a sorbitol dehydrogenase inhibitor, insulin, troglitazone, sulfonylureas, glipazide, glyburide, or chlorpropamide , and

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

In another aspect, the present invention provides pharmaceutical combination compositions comprising.

therapeutically effective amounts of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and

a compound selected from the group consisting of a glucocorticoid receptor agonist, a cholinomimetic drug, an anti-Parkinson's drug, an antianxiolytic drug, an antidepressant drug and an antipsychotic drug; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent. More particularly it provides such compositions wherein the anti-Parkinson's drug is selected from the group consisting of L-dopa, bromocriptine and selegiline. More particularly, it provides such compositions wherein the antianxiolytic drug is selected from the group consisting of benzodiazepine, valium and librium. More particularly, it provides such compositions wherein the antidepressant drug is selected from the group consisting of desipramine, sertraline hydrochloride and fluoxetine hydrochloride. More particularly, it provides such compositions wherein the antipsychotic drug is selected from the group consisting of haloperidol and clozapine.

The present invention also provides kits comprising:

a) a first compound, said first compound being a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b) a second compound, said second compound being selected from the group consisting of a glucocorticoid receptor agonist; a cholinomimetic drug, an anti-Parkinson's drug, an antianxiolytic drug; an antidepressant drug; and an antipsychotic drug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form, and

WO 01/32130 PCT/US00/30099

c) a container for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of said first and second compounds result in a therapeutic effect. More particularly, it provides such kits wherein the anti-Parkinson's drug is selected from the group consisting of L-dopa, bromocriptine and selegiline. More particularly, it provides such kits wherein the antianxiolytic drug is selected from the group consisting of benzodiazepine, valium and librium. More particularly, it provides such kits wherein the antidepressant drug is selected from the group consisting of desipramine, sertraline hydrochloride and fluoxetine hydrochloride. More particularly, it provides such kits wherein the antipsychotic drug is selected from the group consisting of haloperidol and clozapine.

In another aspect, the present invention provides methods of treating anxiety in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. It also provides pharmaceutical compositions for the treatment of anxiety comprising an anxiety-treating amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

In another aspect, the present invention provides methods of treating depression in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. It also provides pharmaceutical compositions for the treatment of depression comprising a depression-treating amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

In another aspect, the present invention provides methods of treating neurodegeneration in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug It also provides pharmaceutical compositions for the

0132130 .04309

60132130 "040209

treatment of neurodegeneration comprising a neurodegeneration-treating amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

In other aspects the present invention provides the following methods: methods of affecting glucocorticoid receptor activity comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; methods of modulating a process mediated by glucocorticoid receptor comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; methods of treating a mammal requiring glucocorticoid receptor therapy comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a glucocorticoid receptor modulator compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

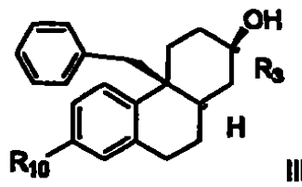
In another aspect, the present invention provides methods of treating an inflammatory disease in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. More particularly, it provides such methods wherein the mammal is a female or male human.

The present invention also provides pharmaceutical compositions for the treatment of an inflammatory disease comprising an inflammatory-treating amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier

In another aspect, the present invention provides methods for the treatment of an inflammatory disease in a mammal which comprises. administering to said mammal therapeutically effective amounts of a glucocorticoid receptor modulator and a glucocorticoid receptor agonist. More particularly, it provides such methods which further comprise reducing the undesirable side effects of said treatment. Also, it

provides such methods wherein the inflammatory disease is selected from the group consisting of arthritis, asthma, rhinitis and immunomodulation More particularly, it provides such methods wherein the glucocorticoid receptor modulator is a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug. Also, more particularly, it provides such methods wherein the glucocorticoid receptor agonist is a compound selected from the group consisting of prednisone, prednylidene, prednisolone, cortisone, dexamethasone and hydrocortisone

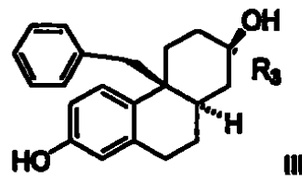
The present invention also provides a process for preparing a compound of formula III




III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, and $R_{10}$ is $-O-CH_2$-het wherein het is pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl,

which comprises reacting a compound of formula III-A

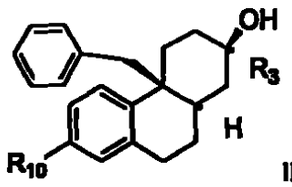



III-A

wherein $R_3$ is as defined above, with a base in an aprotic solvent at room temperature to 200°C; and then with a compound of formula $R_{10}-X_1$ wherein $R_{10}$ is as defined above and $-X_1$ is halo, mesylate or tosylate. More particularly it provides this process wherein the base is NaH, *t*-butoxide or $Et_3N$, and the solvent is DMF or THF

The present invention also provides a process for the preparing a compound of formula III

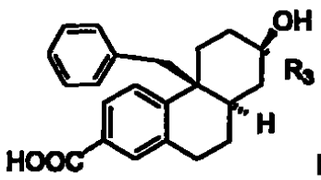
WO 01/32630 PCT/US00/30309



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl, and Z is $-(C_0-C_1)$ alkyl,

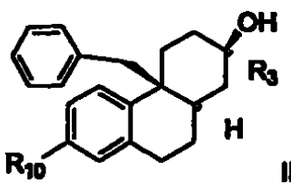
which comprises reacting a compound of formula III-B



III-B

wherein $R_3$ is as defined above, with a coupling reagent and a compound of formula $NH_2$-Z-het or a salt thereof wherein -Z and -het are as defined above in an aprotic solvent at 0 °C to 100° C. More particularly, it provides this process wherein the coupling reagent is selected from the group consisting of 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (EDC), dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt).

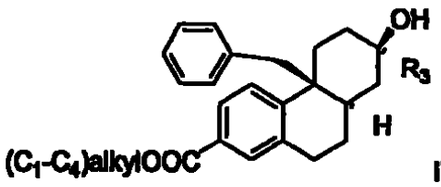
In addition, the present invention provides a process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl; and Z is $-(C_0-C_1)$ alkyl,

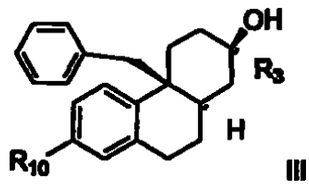
which comprises reacting a compound of formula III-C




III-C

wherein $R_3$ is as defined above, with a tri$(C_1$-$C_4)$alkyl-aluminum compound and a compound of formula $NH_2$-Z-het wherein -Z and -het are as defined above in a solvent at 0 °C to 40 °C. More particularly, it provides this process wherein the tri$(C_1$-$C_4)$alkyl-aluminum compound is $Al(CH_3)_3$ and the solvent is methylene chloride

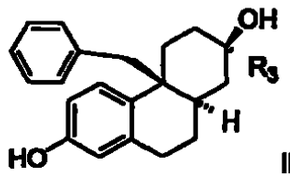
Further, the present invention provides a process for preparing a compound of formula III




III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$ b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is a) $-O-C(O)-N(CH_3)_2$, b) -O-C(O)-(1-pyrrolidinyl) or c) $-O-C(O)-NH-(C_0$-$C_3)$alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of 1) 2-pyridinyl, 2) 3-pyridinyl, 3) 4-pyridinyl, 4) 2-methyl-3-pyridinyl, 5) pyrazinyl, 6) morpholinyl, 7) pyrrolidinyl and 8) imidazolyl,

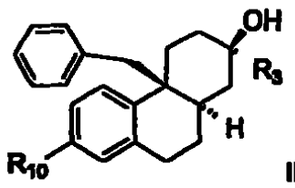
which comprises reacting a compound of formula III-A




III-A

wherein $R_3$ is as defined above, with phosgene or triphosgene in an aprotic solvent and then with a compound selected from the group consisting of $NH(CH_3)_2$, 1-pyrrolidinyl and $NH_2$-$(C_0$-$C_3)$alkyl-het wherein het is as defined above at 0° C to room temperature. More particularly, it provides this process wherein the solvent is toluene.

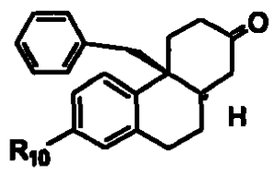
In addition, the present invention provides a process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, and $R_{10}$ is -O-($C_1$-$C_2$)alkyl-het wherein het is pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl;

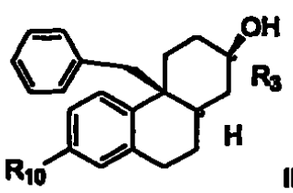
which comprises reacting a compound of formula III-D



III-D

wherein $R_{10}$ is as defined above, with $R_3$-metal selected from the group consisting of $R_3Li$, $R_3MgBr$ and $R_3MgCl$ wherein $R_3$ is as defined above in an aprotic solvent at -78 °C to room temperature.

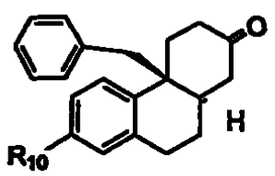
Further, the present invention provides a process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is $-CF_3$, and $R_{10}$ is -O-($C_1$-$C_2$)alkyl-het wherein het is pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl;

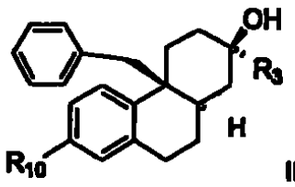
which comprises a) reacting a compound of formula III-D



III-D

wherein $R_{10}$ is as defined above, with trimethylsilyl-$CF_3$ in the presence of tert-butylammonium fluoride or cesium fluoride in a protic solvent; and b) hydrolyzing the resulting intermediate with tert-butylammonium fluoride or hydrochloric acid.

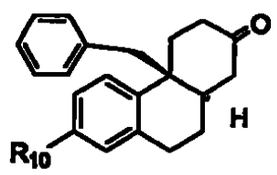
The present invention also provides process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$ c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl; and Z for each occurrence is independently $-(C_0-C_2)$ alkyl,

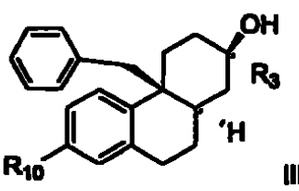
which comprises reacting a compound of formula III-D



III-D

wherein $R_{10}$ is as defined above, with $R_3$-metal selected from the group consisting of $R_3Li$, $R_3MgBr$ and $R_3MgCl$ wherein $R_3$ is as defined above in an aprotic solvent at -78 °C to room temperature.

Finally, the present invention provides a process for preparing a compound of formula III



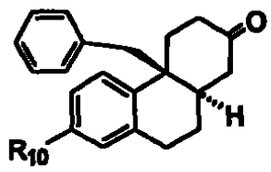
III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$ d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting

EP 1321130 A1 20030625

of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl; and Z for each occurrence is independently -($C_0$-$C_2$) alkyl,

which comprises a) reacting a compound of formula III-D




III-D

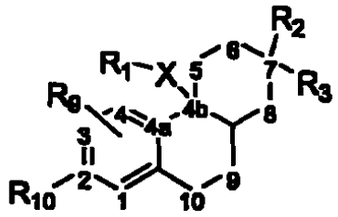
wherein $R_{10}$ is as defined above, with trimethylsilyl-$CF_3$ in the presence of tert-butylammonium fluoride or cesium fluoride in a protic solvent; and b) hydrolyzing the resulting intermediate with tert-butylammonium fluoride or hydrochloric acid

6601340 .0430099

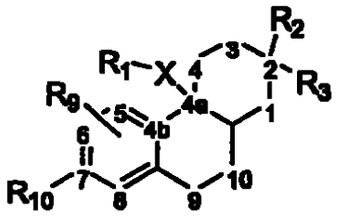
## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the present invention are named according to the IUPAC or CAS nomenclature system.

In one way of naming the compounds of the present invention, the carbon atoms in the ring may be numbered as shown in the following simplified structure



Alternatively, another way of naming the compounds of the present invention, the carbon atoms in the ring may be numbered as shown in the following simplified structure:



The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix $C_i$-$C_j$ indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive Thus, for example, $C_1$-$C_3$ alkyl refers to alkyl of one to three carbon atoms, inclusive, or methyl, ethyl, propyl and isopropyl, and all isomeric forms and straight and branched forms thereof

Examples of alkyl of one to nine carbon atoms, inclusive, are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, and nonyl, and all isomeric forms and straight and branched thereof

Examples of alkenyl of two to five carbon atoms, inclusive are ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, and all isomeric forms and straight and branched forms thereof

Examples of alkynyl of two to five carbon atoms, inclusive, are ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl and all isomeric forms and straight and branched forms thereof

The terms cycloalkyl, cycloalkenyl and cycloalkynyl refer to cyclic forms of alkyl, alkenyl and alkynyl, respectively Exemplary ($C_3$-$C_8$)cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

The term halo includes chloro, bromo, iodo and fluoro.

The term aryl refers to an optionally substituted six-membered aromatic ring, including polyaromatic rings Examples of aryl include phenyl, naphthyl and biphenyl.

The term het refers to an optionally substituted 5-, 6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated heterocyclic ring containing from 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another heterocyclic ring; and the nitrogen atom may be in the oxidized state giving the N-oxide form, and substituted by 0 to 3 independent substituents.

The following paragraphs describe exemplary ring(s) for the generic ring descriptions contained herein.

Exemplary five-membered rings are furyl, thienyl, 2H-pyrrolyl, 3H-pyrrolyl, pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-tritzaolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3,4-oxatriazolyl, 1,2,3,5-oxatritzaolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl and 1,3-oxathiolyl

Exemplary six-membered rings are 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl 1,2,3-trizainyl 1,3,5-trithianyl 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-

WO 00/43099 PCT/US00/01230

oxathiazinyl 1,4-oxazinyl o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-oxathiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl and 1,3,5,2-oxadiazinyl

Exemplary seven-membered rings are azepinyl, oxepinyl, thiepinyl and 1,2,4-diazepinyl

Exemplary eight membered rings are cyclooctyl, cyclooctenyl and cyclooctadienyl.

Exemplary bicyclic rings consisting of combinations of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five or six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen are indolizinyl, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-isoindolyl, indolinyl, cyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl, benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, indenyl, isoindenyl, naphthyl, tetralinyl, decalinyl, 2H-1-benzopyranyl, pyrido(3,4-b)-pyridinyl, pyrido(3,2-b)-pyridinyl, pyrido(4,3-b)-pyridinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 4H-3,1-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl and 4H-1,4-benzoxazinyl.

As used herein the term "mammals" is meant to refer to all mammals, including, for example, primates such as humans and monkeys. Examples of other mammals included herein are rabbits, dogs, cats, cattle, goats, sheep and horses.

The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e g , prophylactic) and palliative treatment.

By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, vehicle, diluent, excipient and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof

The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which following administration release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e g a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form) Exemplary prodrugs upon cleavage release the corresponding free acid, and such hydrolyzable ester-forming residues of the Formula I compounds include but are not limited to those having a carboxyl moiety wherein the free hydrogen is replaced by $(C_1-C_4)$alkyl, $(C_2-$

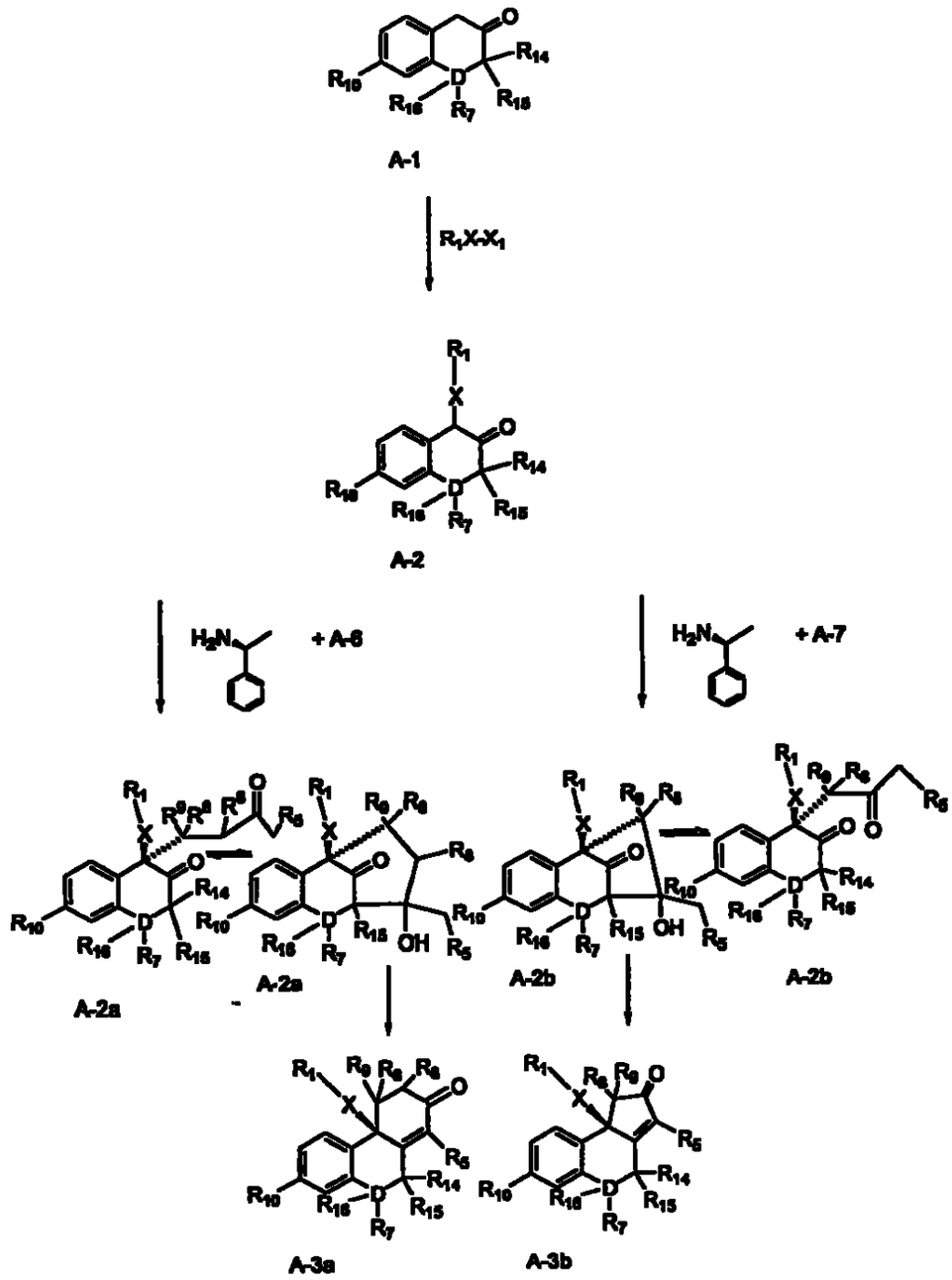
WO 01/32130 PCT/US00/30099

$C_7$)alkanoyloxymethyl 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-($C_1$-$C_2$)alkylamino($C_2$-$C_3$)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-($C_1$-$C_2$)alkyl, N,N-di($C_1$-$C_2$)alkylcarbamoyl-($C_1$-$C_2$)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino($C_2$-$C_3$)alkyl.

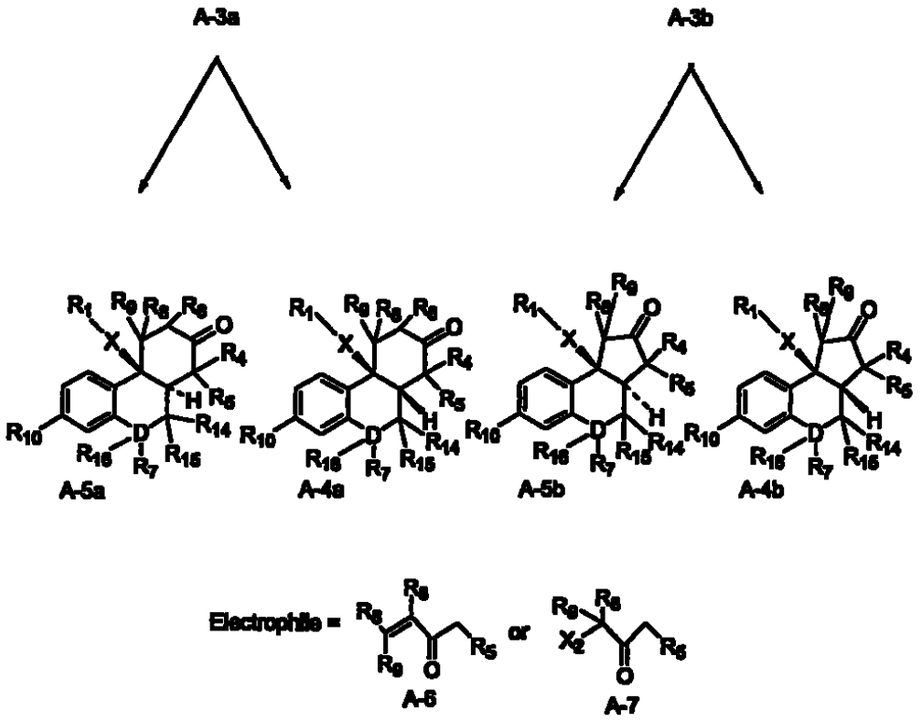
The compounds of formula I of the present invention are prepared as described in the Schemes, Preparations and Examples below, or are prepared by methods analogous thereto, which are readily known and available to one of ordinary skill in light of this disclosure. In each of the Schemes, the R groups (e.g., $R_1$, $R_2$, etc. ) correspond to those noted in the Summary above. In addition, the variable n is defined as 0 to 6. However, it will be understood by those skilled in the art that other functionalities disclosed herein at the indicated positions of compounds of Formula I also comprise potential substituents for the analogous positions on the structures within the Schemes.

0043099 .0213201

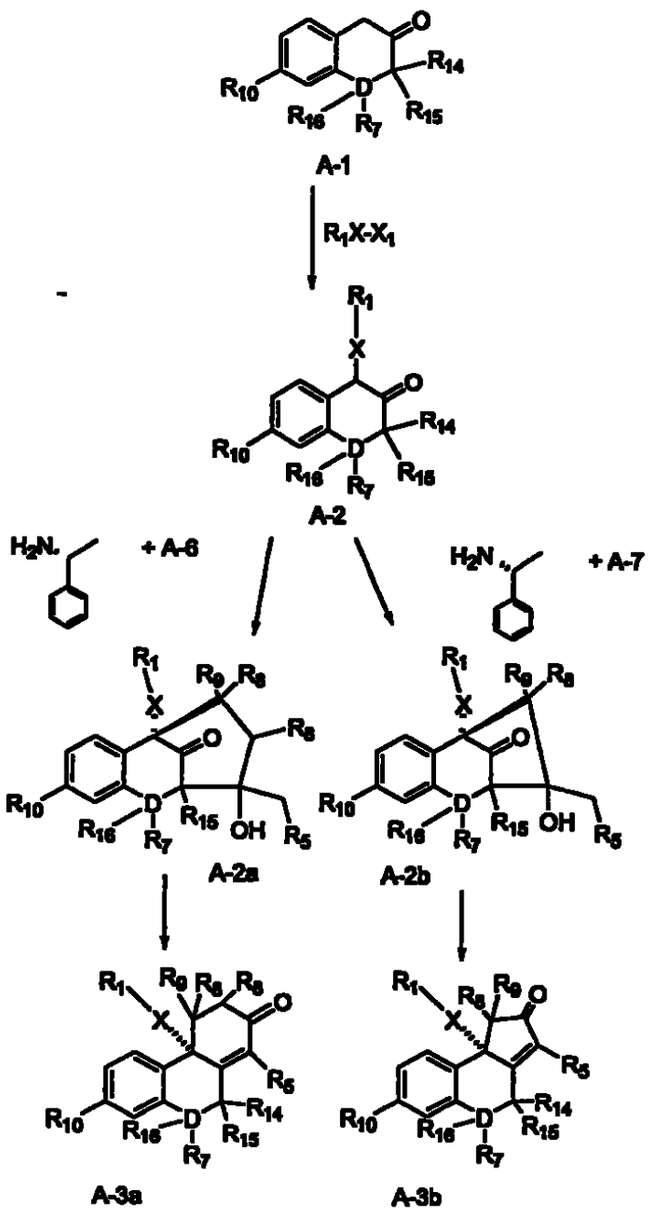
Scheme A-1



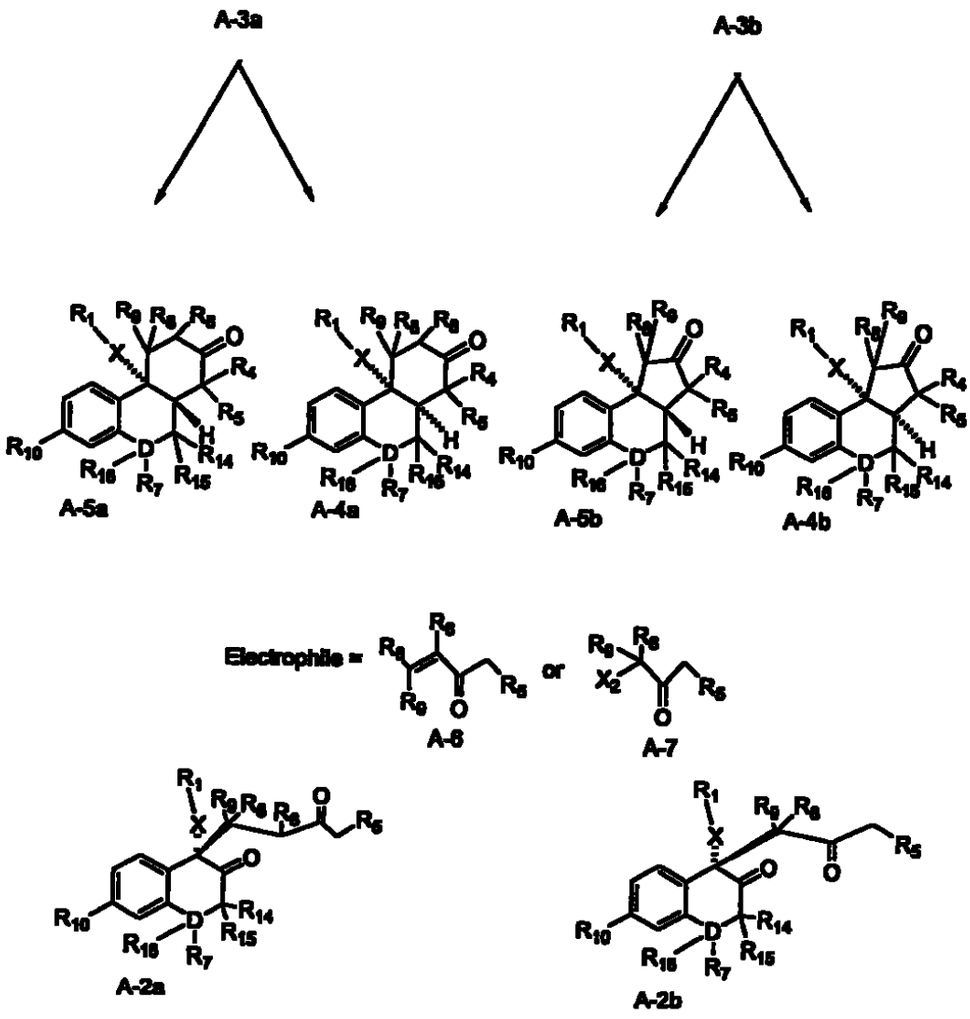
Scheme A-1 - continued



Scheme A-2

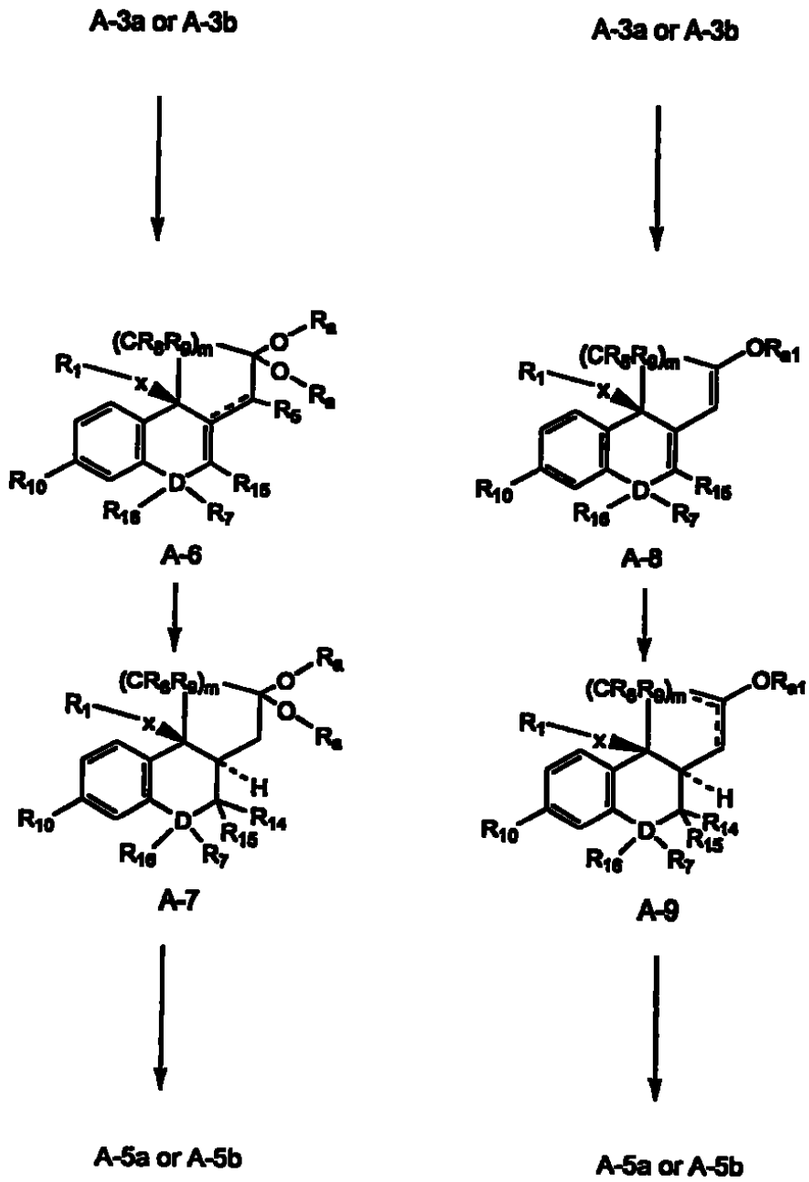


Scheme A-2 - continued




6601h0* 0ET2ET09

Scheme A-3



Schemes A-1 A-2 and A-3

The compound of formula A-1 (prepared as described in Org Syn. 1971, 51, 109-112) (wherein D is methylene, substituted carbon, oxygen, sulfur or optionally protected nitrogen, $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, and the other variables are as defined in the Summary above) is reacted with a nitrogen-containing base, such as pyrrolidine, piperidine or morpholine, at a refluxing temperature in an aprotic solvent such as toluene, benzene, dichloromethane or dioxane, and then reacted with the alkylating agent of formula $R_1X$-$X_1$ wherein $R_1X$- is ($C_2$-$C_4$)alkyl straight chain or an isopropyl, t-butyl or benzyl group or is as described in the Summary above, and $X_1$ is a leaving group (see Francis A. Carey, in Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6 for examples) in dioxane, methanol, ethanol, isopropanol, DMF, DMSO or THF to give the compound of formula A-2. Typical alkylating agents are primary, secondary, benzylic or allylic halides and are preferably alkyl bromides or alkyl iodides.

Alternatively, the compound of formula A-1 is converted to its anion with a strong base, such as sodium hydride, sodium methoxide, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, potassium t-butoxide or others, in an aprotic solvent, such as dimethylformamide (DMF) or tetrahydrofuran (THF). This reaction is conducted at -78 °C to room temperature depending on the nature of the base used The resulting anion is alkylated with the appropriate alkylating agent of formula $R_1X$-$X_1$ as defined previously to give the compound of formula A-2.

Alternatively, the compound of formula A-1 is reacted with $R_1X$-CHO and a base, such as pyrrolidine or an acid, such as acetic acid or hydrochloric acid, in a solvent such as toluene, benzene, methanol or ethanol. The intermediate thus obtained is then hydrogenated using a palladium on carbon catalyst or numerous other reagents such as platinum oxide or rhodium on aluminum oxide (see P.N Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985; Herbert O House in Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1-45, and John Fried and John A. Edwards in Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111-145) to give the compound of formula A-2. Alternatively, the intermediate is reacted with a reducing metal reagent, such as an alkali (group IA in the periodic table) or alkaline

metal (group IIA in the periodic table), including Li, Na, or Ca, and an amine, such as $NH_3$ or ethylene diamine, in an aprotic solvent, such as THF or dioxane, at -78 °C to room temperature to give the compound of formula A-2.

The compound of formula A-2 is reacted with (R)-(+)-α-methylbenzylamine (as shown in Scheme A-2) or (S)-(-)-α-methylbenzylamine (as shown in Scheme A-1) and an electrophile of formula A-6 (to form a 6-membered ring) or an electrophile of formula A-7 (to form a 5-membered ring) wherein $R_5$, $R_6$ and $R_9$ are as defined above in the Summary and $X_2$ is a leaving group that is typically a halogen such as bromide (see Francis A. Carey, in Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5 6 for examples), in an aprotic solvent such as toluene to give the C2-S or C2-R substituted intermediates of formula A-2a (which will form a six-membered ring) and of formula A-2b (which will form a five-membered ring), as shown in Schemes A-1 and A-2. These intermediates of formula A-2a and A-2b may be ring closed or ring opened as illustrated in the schemes.

Alternatively, the compound of formula A-2 is reacted with an electrophile of formula A-6 (to form a 6-membered ring) or with an electrophile of formula A-7 (to form a 5-membered ring) and a base, such as sodium methoxide or KOH, in a solvent, such as methanol, to give a racemic mixture of the intermediates of formula A-2a of Schemes A-1 and A-2 (which will form a six-membered ring) or to give a racemic mixture of the intermediates of formula A-2b of Schemes A-1 and A-2 (which will form a five-membered ring). This reaction may also give directly a racemic mixture of the products A-3a of Schemes A-1 and A-2 (which have a six-membered ring) or give directly a racemic mixture of the products A-3b of Schemes A-1 and A-2 (which have a five-membered ring), which mixtures may be resolved by chiral HPLC or by other literature methods

The resulting intermediate of formula A-2a or A-2b is reacted with a base, such as sodium methoxide or KOH, in a solvent, such as methanol, or is reacted with an acid such as p-toluenesulfonic acid in a solvent such as toluene to give the compound of formula A-3a or A-3b, respectively, wherein the variables are as defined in the Summary above and wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether or benzyl ether or is as described in the Summary above.

Alternatively, the compounds of formula A-3a or A-3b are prepared from the compound of formula A-2a or A-2b, respectively, by other reported, annulation methods, some of which are described in M.E. Jung, *Tetrahedron*, 1976, 32, pp. 3-31

The compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is, for example, methoxy is reacted with $BBr_3$ or $BCl_3$ and tetrabutylammonium iodide or dimethylboron bromide in an aprotic solvent, such as dichloromethane or toluene at -78 °C to room temperature to give the compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is, for example, hydroxy

Alternatively, the compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is, for example, methoxy is reacted with sodium ethanethiol in DMF or is reacted with methionine in methanesulfonic acid to give the compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is, for example, hydroxy

Also, the compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is, for example, hydroxy may be prepared by other literature methods as described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G M Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991) or as illustrated in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 501-527

The compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether, or hydroxy or is as described in the Summary above is hydrogenated with a palladium on carbon catalyst or other reagents such as platinum oxide or rhodium on aluminum oxide (see P.N Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985; Herbert O House in Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1-45, and John Fried and John A. Edwards in Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111-145) in a variety of solvents including methanol, ethanol, and THF to yield the compound of formula A-4a or A-4b or A-5a or A-5b wherein the variables are as described in the Summary above and wherein the cis compounds are the major products.

The compound of formula A-3a or A-3b wherein $R_{10}$ is hydrogen, methyl ether, hydroxy or is as described in the Summary above is reacted with a reducing metal reagent, such as an alkali (group IA in the periodic table) or alkaline metal (group IIA in the periodic table), including Li, Na, or Ca, and an amine, such as $NH_3$

6013213D 'D4309S

or ethylene diamine, in an aprotic solvent, such as THF or dioxane, at -78 °C to room temperature to give the compound of formula A-5a or A-5b or A-4a or A-4b wherein the variables are as described in the Summary above and wherein the trans compounds are the major products.

Alternatively, as shown in Scheme A-3, for example, the compound of formula A-3a or A-3b of Scheme A-1 wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether, hydroxy, carboxyl or is as described in the Summary above is treated with an alcohol or diol, such as methanol or ethylene glycol, and a strong acid, such as p-toluenesulfonic acid, in an aprotic solvent, such as toluene or benzene, to form a ketal intermediate of formula A-6 wherein m is one or two, $R_a$ is lower alkyl or wherein the $R_a$'s taken together with the two oxygen atoms form, for example, 1,3-dioxolane and wherein the other variables are as defined in the Summary above Alternatively, this ketal intermediate may be prepared by other literature methods such as those described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991). The ketal intermediate is hydrogenated using $Pd(OH)_2$ on carbon or other reagents, such as platinum oxide or rhodium on aluminum oxide (see P.N. Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985, Herbert O House in Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1-45, and John Fried and John A. Edwards in Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp 111-145) in a solvent such as toluene from 15-2000 psi (which is about 1 to about 133 atm) $H_2$ at room temperature to 100°C. The resultant intermediate of formula A-7 is then reacted with an acid, such as p-toluenesulfonic acid, in acetone or is reacted using various literature methods, such as those described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G. M Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991), to yield the compound of formula A-5a of Scheme A-1 or the compound of formula A5-b of Scheme A-1 wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether, hydroxy or is as described in the Summary above, and the other variables are as defined in the Summary above. The corresponding stereoisomers of these compounds are prepared by procedures analogous to those described above

Alternatively, as shown in Scheme A-3, for example, the compound of formula A-3a or A-3b of Scheme A-1, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether,

hydroxy or is as described in the Summary above, is reacted with triethylorthoformate and p-toluenesulfonic acid in ethanol or toluene to form an enol ether intermediate of formula A-8 wherein m is one or two, $R_{e1}$ is ethyl or other acyclic or cyclic lower alkyl or acyl, depending on the reagent used, and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, this enol ether intermediate may be prepared by other literature methods such as those described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991). The enol ether intermediate is then hydrogenated using Pd on $CaCO_3$ or other reagents, such as platinum oxide or rhodium on aluminum oxide (see P.N. Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985, Herbert O House in Modern Synthetic Reactions, Chapter 1 pp 1-45, and John Fried and John A. Edwards in "Organic Reactions in Steroid Chemistry," Chapter 3 pp. 111-145) in a variety of solvents including ethanol, methanol, and THF at 15-60 psi $H_2$ pressure. The resulting intermediate of formula A-9 is then reacted with an acid such as aqueous HCl, in a protic solvent, such as ethanol, or is reacted under other literature conditions, such as those described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991), to yield the compound of formula A-5a of Scheme A-1 (which has a six-membered ring) or the compound of formula A-5b of Scheme A-1 (which has a five-membered ring) wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, methyl ether, hydroxy or is as described in the Summary above, and the other variables are as defined in the Summary above. The corresponding stereoisomers of these compounds are prepared by procedures analogous to those described above.

Alternatively, the resulting intermediate of formula A-3a or A-3b of Scheme A-1 is hydrogenated using $Pd/BaSO_4$ in a solvent such as ethanol at 15 to 200 psi $H_2$ pressure to yield the compound of formula A-5a of Scheme A-1 (which has a six-membered ring) or the compound of formula A-5b of Scheme A-1 (which has a five-membered ring) wherein $R_5$ is $COOR_{e2}$ and wherein $R_{e2}$ is, for example, $C_1$-$C_6$ alkyl. Other reagents which may be used in the above hydrogenation reactions are described in P N Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985

Alternatively, in Schemes A-1 and A-2, the compounds of formula A-5a or A-5b are prepared from the compounds of formula A-3a or A-3b, respectively, by other

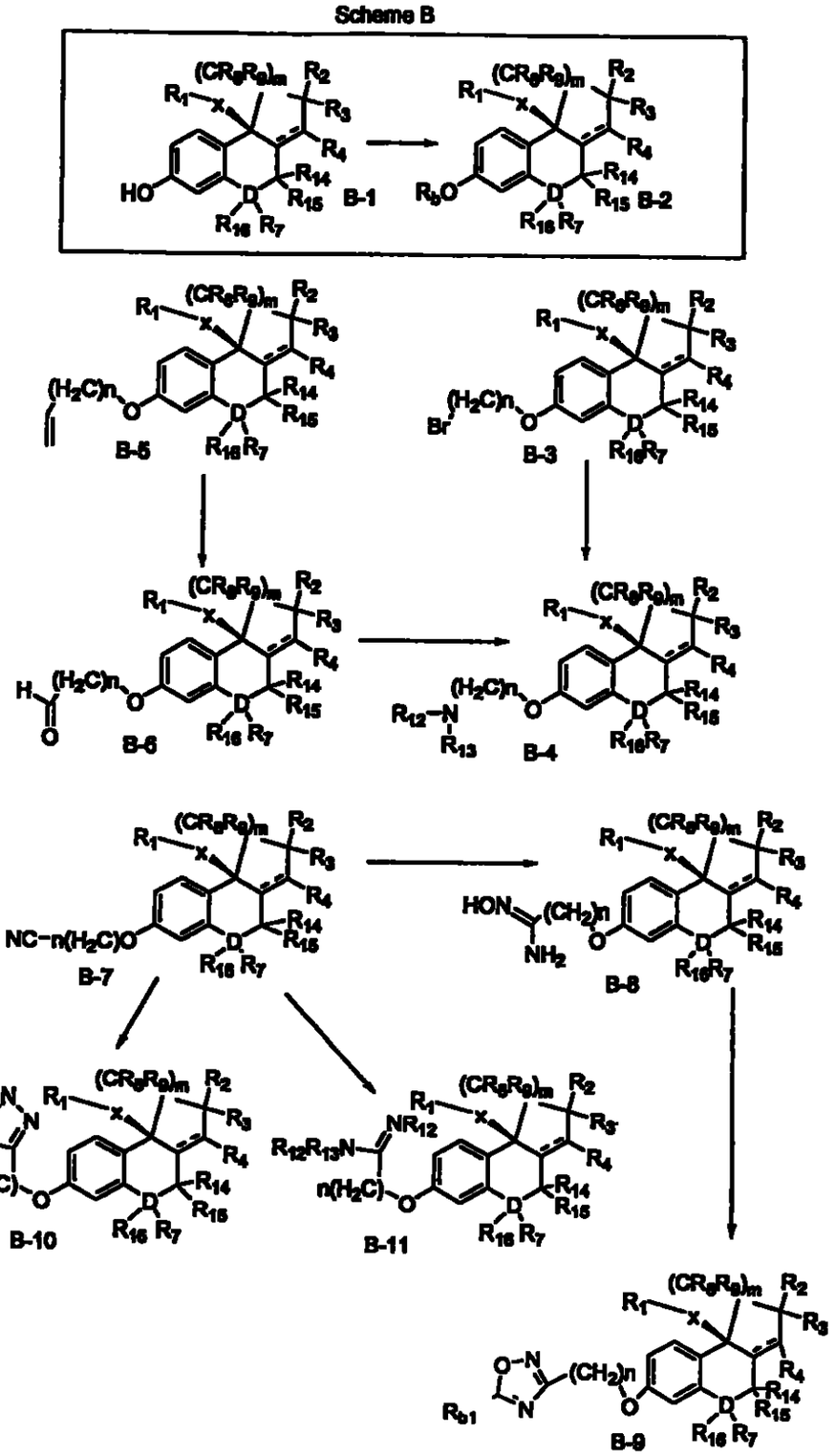
249



reported reduction methods some of which are described in P Jankowski S. Marczak, J Wicha, *Tetrahedron*, 1998, 12071-12150

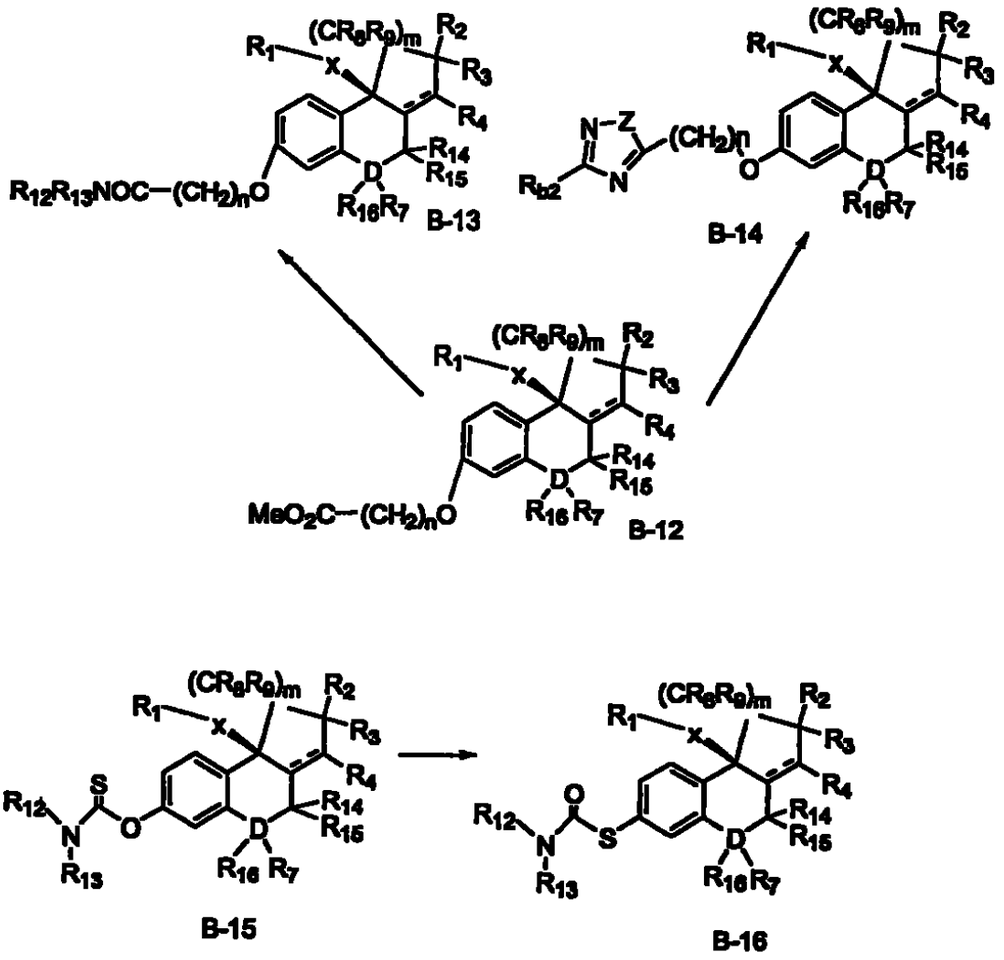
60132130 .04309

Scheme B




6013213D . 04309 99

Scheme B - continued



SCHEME B

The compound of formula B-1, which is obtained as described in Scheme A-1 and Scheme H, is reacted with a base, such as NaH, t-butoxide or $Et_3N$, in an aprotic solvent, such as DMF or $CH_3CN$, at a temperature which is between room temperature and 200°C depending on the nature of the solvent used, and is then reacted with an alkylating agent of formula $R_9$-$X_1$ wherein $X_1$ is a leaving group, to give the compound of formula of B-2 wherein $R_9$ is, for example, alkyl or alkyl-heterocycle and is further illustrated by a variety of different groups within the definition of $R_{10}$ in the Summary above. To obtain compounds of formula B-2 which are carbamates wherein $R_9$ is, for example, -C(O)$NR_{12}R_{13}$ and wherein $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above, the compound of formula B-1 is reacted with a compound of formula $R_{12}R_{13}$-NC(O)Cl. Alternatively, to obtain compounds of formula B-2 which are carbamates wherein $R_9$ is, for example, C(O)$NR_{12}R_{13}$, the compound of formula B-1 is reacted with phosgene or triphosgene in an aprotic solvent such as toluene and then with an amine of the formula $R_{12}R_{13}NH$ To obtain compounds of formula B-2 which are thiocarbamates wherein $R_9$ is, for example, -C(S)$NR_{12}R_{13}$ and $R_{12}$ and $R_{13}$ are defined in the Summary above, the compound of formula B-1 is reacted with a compound of the formula $R_{12}R_{13}$NC(S)Cl. Throughout this scheme, the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula B-3 wherein n is, for example, one to six (prepared by the procedures for the formula B-2 compound) is reacted with a base such as $Na_2CO_3$ with or without sodium iodide in an aprotic solvent, such as DMF, at a temperature which is between room temperature and 200°C depending on the nature of the solvent used, and is then reacted with an amine of formula $R_{12}R_{13}NH$ to obtain the compound of formula B-4 wherein n is, for example one to six and $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above.

The compound of formula B-5 wherein n is, for example, one to six, (prepared by the procedures for the formula B-2 compound) is reacted with $OsO_4$, N-methylmorpholine-N-oxide or $K_2MnO_4$ to give the corresponding diol The diol is oxidatively cleaved with NaIO4 or Pb(OAc)4 to give the compound of formula B-6 wherein n is one to six, for example. Alternatively, the compound of formula B-5 is reacted with ozone and quenched with dimethyl sulfite, triphenylphosphine or other known reagent to give the compound of formula B-6 Alternatively, the compound of

EP 0 413 213 A2 30 09 99

formula B-6 is obtained from the compound of formula B-5 by the methods illustrated in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publisher, Inc. (1989) pp. 595-596, pp 615-616

Alternatively, the compound of formula B-4 wherein n is, for example, one to six, and $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above, is obtained from the compound of formula B-6 wherein n is one to six, for example, by reductive amination. The reductive amination is typically carried out with a reducing agent, such as sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride, preferably at a pH of between 6 and 8 The reaction is normally performed in a protic solvent, such as methanol or ethanol, or in a mixture of solvents, such as dichloroethane/methanol, at temperature of about -78°C to about 40°C. (See A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. Vol 34, Issue 31, 5595-98, 1990). Other conditions involve the use of titanium isopropoxide and sodium cyanoborohydride (R.J Mattson et al., J Org.Chem. 1990, 55, 2552-4) or involve the formation of the imine under dehydrating conditions followed by reduction (Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publisher, Inc (1989) pp. 421-425).

The compound of formula B-7 wherein n is, for example, one to six (prepared by the procedures for the formula B-2 compound) is reacted with a hydroxyamine or its HCl salt in a protic solvent, such as ethanol or methanol, and a base such as $K_2CO_3$ at a temperature between room temperature and 150 °C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound of formula B-8 wherein n is one to six, for example.

To obtain compounds of formula B-9 wherein, for example, $R_{b1}$ is alkyl, and n is one to six, the compound of formula B-8 wherein n is one to six, for example, is reacted with a base, such as NaH and $R_{b1}$-$CH_2CO_2Et$ in an aprotic solvent such as THF at a temperature between room temperature to 140°C, depending on the nature of the solvent used To obtain compounds of formula B-9 wherein $R_{b1}$ is =O and n is, for example one to six, the compound of formula B-8 wherein n is one to six, for example, is reacted with a base, such as pyridine and 2-ethylhexylchloro-formate in an aprotic solvent, such as DMF The intermediate thus obtained is refluxed in xylene or other high boiling point aromatic solvent to give the compound of formula B-9 wherein $R_{b1}$ is =O To obtain compounds of formula B-9 wherein $R_{b1}$ is =S and n is, for example one to six, the compound of formula B-8 wherein n is one to six, for

5013213D .04309

example, is reacted with a base such as DBU in an aprotic solvent, such as $CH_3CN$ and TCDI (1,1-thiocarbonyldiimidazole).

The compound of formula B-7 wherein n is, for example, one to six, is reacted with $TMSN_3$ and $AlMe_3$ in an aprotic solvent such as toluene at between 40°C to 200 °C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound of formula B-10 wherein n is one to six, for example. Alternatively, the compound of formula B-10 is obtained by reacting the above compound of formula B-7 with $NaN_3$ and triethylamine or ammonium chloride in an aprotic solvent, such as DMF, at elevated temperatures

The compound of formula B-7 wherein n is, for example, one to six, is reacted with an amine and $Al(Me)_3$ in an aprotic solvent, such as toluene, at a temperature between room temperature and 180°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound of formula B-11 wherein n is, for example, one to six and $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above. Alternatively, this compound of formula B-11 is obtained by reacting the above compound of formula B-7 with an amine in the presence of a Lewis acid, such as $AlCl_3$ or $ZnCl_2$ at 150 ° C to 200 °C, or in the presence of an organometallic reagent, such as CuCl CuBr or lanthanide (III) triflate. (See Tetrahedron Lett. 1993, Vol. 34, Issue 40, 6395-6398.)

The compound of formula B-12 wherein n is, for example, one to six (prepared by the procedures for the formula B-2 compound) is reacted with an amine or its salt and $Al(Me)_3$ in an aprotic solvent, such as dichloromethane, to give the compound of formula B-13 wherein n is, for example, one to six and $R_{12}$ and $R_{13}$ are independently hydrogen, alkyl, hydroxy or methoxy, for example or as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula B-12 is hydrolyzed by the methods mentioned in Greene and Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981) to give the corresponding free acid The free acid thus obtained is reacted with an amine and a coupling reagent, such as DCC or EDCI, to give the above compound of formula B-13 (as illustrated in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publisher, Inc. (1989) pp. 972-976)

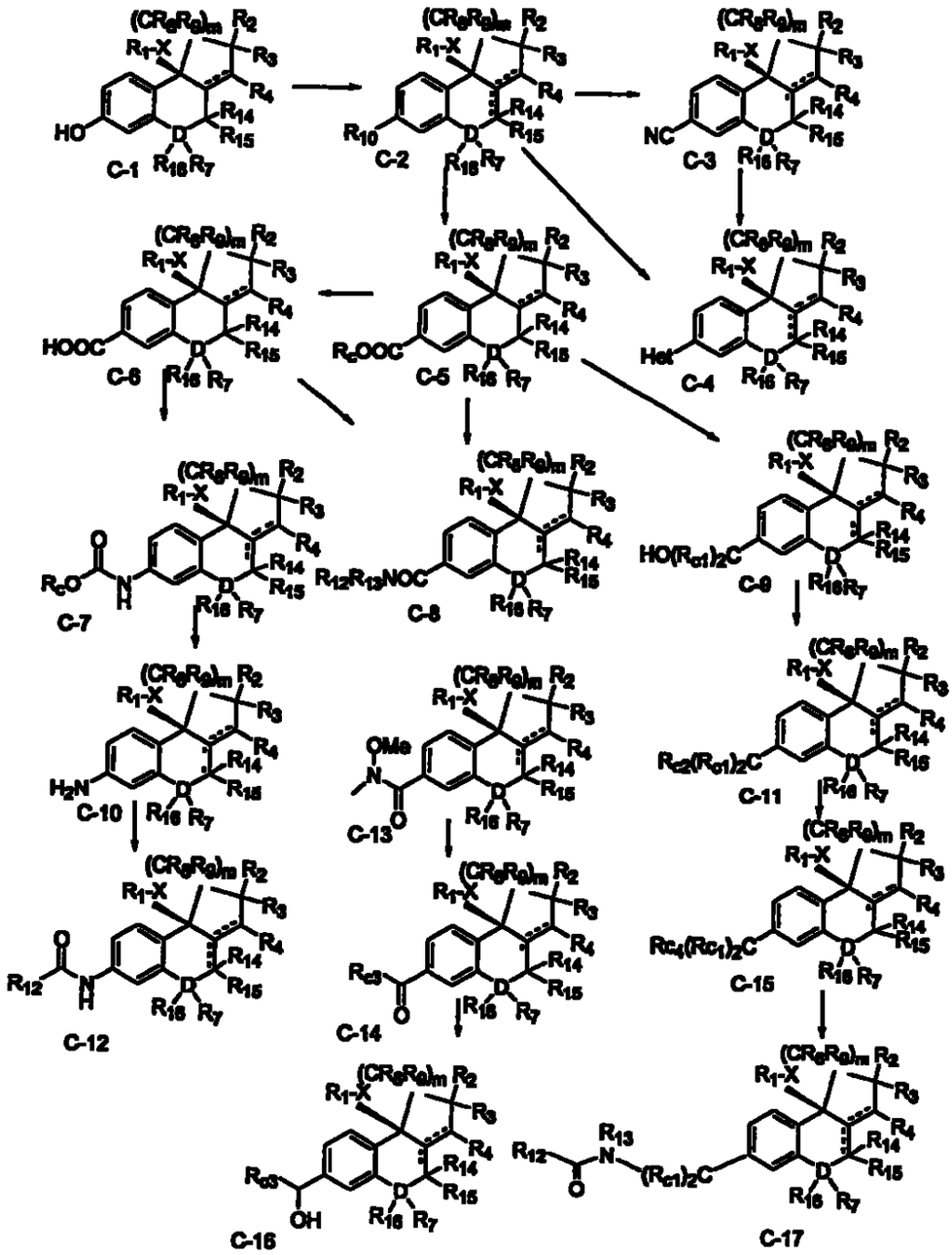
To obtain compounds of formula B-14 wherein, for example, n is one to six, Z is O and $R_{12}$ is alkyl or halo, the compound of formula B-12 wherein n is one to six, for example is reacted with a base, such as NaH in an aprotic solvent, such as THF,

0013213D • 043099

and $NH_2C(=N\text{-}OH)R_{t2}$ wherein $R_t$ is alkyl at refluxing temperatures To obtain compounds of formula B-14 wherein, for example, n is one to six, Z is N and $R_{t2}$ is alkyl or halo, the compound of formula B-12 wherein n is one to six, for example, is reacted with a base, such as NaOMe, in a protic solvent, such as MeOH, and aminoguanidine nitrate.

The compound of formula B-15 wherein $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above (prepared by the procedures for the formula B-2 compound) is dissolved in an aprotic solvent such as toluene and refluxed to give the compound of formula B-16 wherein $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above.

Scheme C




6013213D .04309 9

Scheme C

The compound of formula C-1 (which is the same as the compound of formula B-1 see Scheme B) is treated with an acid scavenger, such as 2,6-lutidine, diisopropylethylamine, or potassium carbonate, with a trifluoromethylsulfonylation reagent, such as trifluoromethylsulfonic anhydride, N-phenyltrifluoromethanesulfonamide, or 4-nitrophenyltrifluoromethanesulfonate, with or without a catalyst, such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP), in a solvent, such as dichloromethane, DMF or methyl-2-pyrrolidinone (NMP), from -78 °C to room temperature to obtain the compound of formula C-2 wherein $R_{10}$ is $-OS(O)_2CF_3$. Throughout this scheme, the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the above compounds of formula C-2 are prepared from the compound of formula C-1 by other reported fluoroalkylsulfonylation methods, some of which are described in K. Ritter, *Synthesis*, 1993, pp. 735-762.

The compound of formula C-2 wherein the group at the $R_{10}$ position is $-OS(O)_2CF_3$ or a halogen is reacted with metalcyanide, preferably zinc(II)cyanide ($Zn(CN)_2$), and with a palladium source, such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) ($Pd(PPh_3)_4$), palladium(II)acetate, or tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0), in a solvent such as N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), DMF or acetonitrile, at room temperature to 120 °C to give the cyano-substituted compound of formula C-3.

To obtain the compound of formula C-4 wherein, for example, Het is tetrazolyl, the compound of formula C-3 is reacted with dibutyltin oxide ($Bu_2SnO$) and trimethylsilylazide ($TMSN_3$) in toluene from room temperature to reflux. Alternatively, the compounds of formula C-4 wherein, for example, Het is tetrazolyl are prepared from the compound of formula C-3 by other reported methods, some of which are described in S J Wittenberger, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1994, *26(5)* pp 499-531 Alternatively, the compound of formula C-4 wherein Het is, for example, 2-pyridyl or 3-pyridyl, is obtained by reacting the compound of formula C-2 with a heterocycle-metal, such as bromo-2-pyridyl zinc or diethyl-(3-pyridyl)borane, and a catalyst, such as $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($Pd(PPh_3)_4$) or palladium acetate and 1 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, in an

organic solvent, such as THF, DMF, or NMP at room temperature to 150 °C, depending on the nature of the solvent used.

The compound of formula C-2 is reacted under CO 1-3 atm, with a catalyst such as palladium acetate ($Pd(OAc)_2$) and 1,1'-bis(diphenylphospino)ferrocene (DPPF) or bis(diphenylphosphino)propane (DPPP), tetrakis(triphenylphosphine) palladium(O) ($Pd(PPh_3)_4$), or tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(O), and a base, such as triethylamine or potassium carbonate, with an alcohol, such as methanol, ethanol, or benzyl alcohol, in a solvent, such as DMF, NMP, or DMSO, at room temperature to 150 °C, depending on the nature of the solvent used, to give the ester of formula C-5, wherein $R_c$ is, for example, alkyl or aryl

An aqueous base, such as KOH, in a solvent, such as THF, is added to a solution of the compound of formula C-5 in a solvent, such as THF The resulting solution is stirred at room temperature to reflux to give the acid of formula C-6.

A solution of the compound of formula C-6, diphenylphosphoryl azide (DPPA), triethylamine, and an alcohol of the formula $R_cOH$, such as t-butanol, is stirred at room temperature to reflux to give the carbamate of formula C-7, wherein, for example, $R_c$ is t-butyl.

The compound of formula C-6 is treated with a coupling reagent, such as 1,3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (EDC) or dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt), with or without a catalyst, such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP), and an amine, $R_{12}R_{13}NH$, in an aprotic solvent, such as dichloromethane or DMF, at 0 °C to room temperature to give the amide of formula C-8 wherein $R_{12}$ and $R_{13}$ are defined in the Summary above. Also, the compounds of formula C-8 can be prepared from the compound of formula C-6 by other reported, coupling methods, such as those described in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), p 972-988.

Alternatively, the ester of formula C-5 is added to a mixture of trimethylaluminum ($Al(CH_3)_3$) and $R_{12}R_{13}NH$, such as 1-(3-aminopropyl)imidazole, in a solvent, such as dichloromethane, dichloroethane (DCE), or toluene at 0 °C to room temperature. The resulting mixture is stirred at room temperature to reflux to obtain the amide of formula C-8 wherein for example, $R_{12}$ is hydrogen and $R_{13}$ is propyl-imidazol-1-yl, and are further defined in the Summary above

The ester of formula C-5 is reacted with a reducing agent, such as sodium borohydride or diisobutylaluminum hydride, in an organic solvent, such as methanol, THF or hexane depending on the nature of the reducing agent used, at -78 °C to room temperature, to obtain the alcohol of formula C-9 wherein $R_{c1}$ is H. To obtain other compounds of formula C-9, wherein, for example, $R_{c1}$ is methyl, the compound of formula C-5 is reacted with $R_{c1}$-metal, such as methylmagnesium bromide, in an organic solvent, such as THF or toluene, at -78 °C to room temperature.

The carbamate of formula C-7, wherein $R_c$ is, for example, t-butyl, is reacted with an acid, such as trifluoroacetic acid (TFA), in a solvent, such as dichloromethane, at -78 °C to room temperature to give the amine of formula C-10. Also, the compound of formula C-10 may be prepared from the compound of formula C-7, wherein $R_c$ is t-butyl, benzyl, or other protecting groups, by other literature methods, some of which are described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991).

To obtain the compound of formula C-11 wherein $R_{c2}$ is -$OSO_2$-methyl, the compound of formula C-9 wherein $R_{c1}$ is hydrogen or alkyl is reacted with a methylsulfonating reagent, such as methanesulfonyl chloride (MsCl), and an acid scavenger, such as diisopropylethylamine, in an organic solvent, such as THF or toluene at -78 °C to room temperature. To obtain the compound of formula C-11 wherein $R_{c2}$ is Cl, the compound of formula C-9 wherein $R_{c1}$ is hydrogen or alkyl is reacted with a chlorinating reagent, such as thionyl chloride, an acid scavenger, such as pyridine, in an organic solvent, such as methylene chloride, at -78 °C to room temperature.

The amine of formula C-10 is reacted with an acylating reagent, such as $CH_3COCl$ and an acid scavenger such as triethylamine or pyridine, in a solvent, such as methylene chloride or THF, at -78 °C to room temperature to give the amide of formula C-12 wherein $R_{12}$ is as defined in the Summary above

The compound of formula C-13 (which is obtained from the compound of formula C-6 by reacting it with N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, HOBt and DMAP) is reacted with $R_{c3}$-Metal, such as ethylmagnesium bromide in a solvent, such as THF or

0013230 .04300

toluene, at -78 °C to room temperature to give the compound of formula C-14, wherein $R_{c3}$ is, for example ethyl.

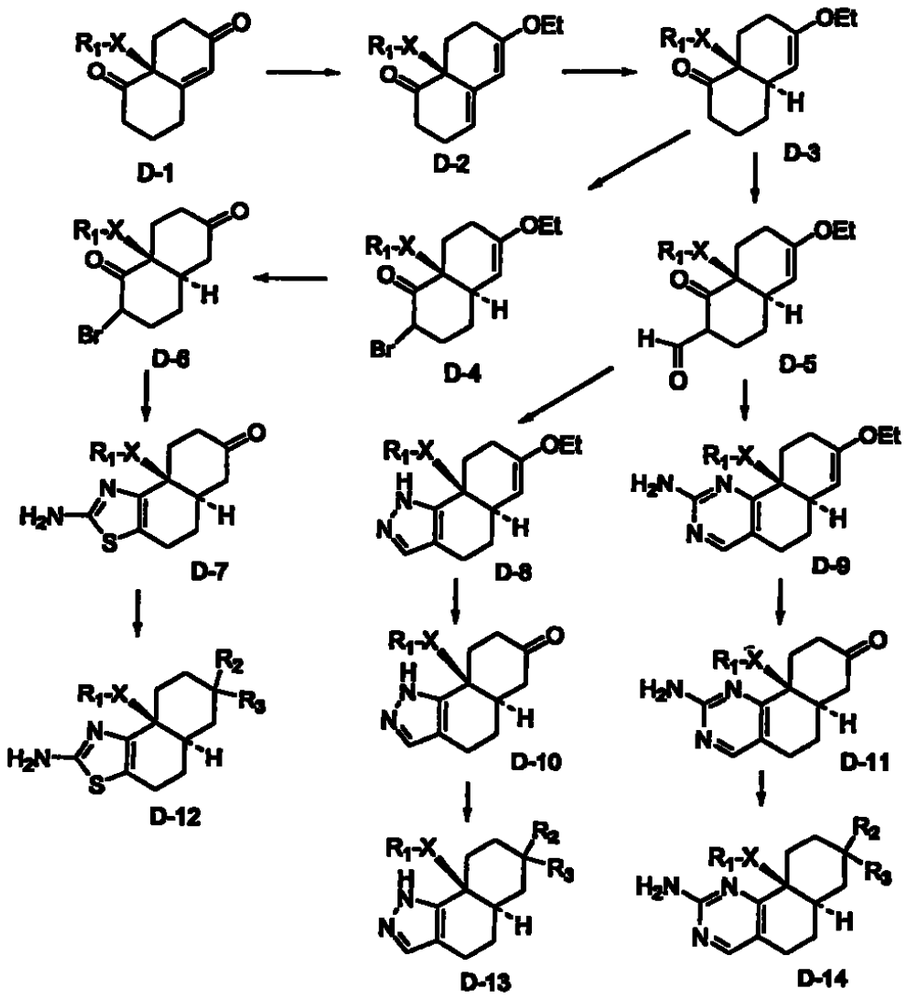
The compound of formula C-11 and an amination reagent, such as sodium azide, in a solvent, such as DMF, NMP, or DMSO, are stirred at room temperature to 150 °C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound of formula C-15 wherein $R_{c1}$ is hydrogen or alkyl and $R_{c4}$ is $N_3$. The resulting azide is treated with a reducing reagent, such as triphenylphosphine ($PPh_3$), in a solvent or mixture of solvents, such as THF, methanol and water, at -20 °C to reflux, to give the compound of formula C-15 wherein $R_{c4}$ is $NH_2$.

The aldehyde of formula C-14 wherein $R_{c3}$ is hydrogen or the ketone of formula C-14 wherein $R_{c3}$ is alkyl is treated with a reducing agent such as sodium borohydride or diisobutylaluminum hydride, in an organic solvent, such as methanol, THF, or hexane depending on the nature of the reducing agent used, at -78°C to room temperature, to obtain the alcohol of formula C-16 wherein $R_{c3}$ is, for example, ethyl.

The amine of formula C-15 wherein $R_{c1}$ is hydrogen or alkyl and $R_{c4}$ is $-NH_2$ is reacted with an acylating reagent, such as $CH_3COCl$ and an acid scavenger, such as triethylamine or pyridine, in a solvent, such as methylene chloride or THF, at -78 °C to room temperature to give the amide of formula C-17 wherein $R_{12}$ and $R_{13}$ are as defined in the Summary above.

60604-0130 0132130

Scheme D



Scheme D

The compound of formula D-1 is prepared from commercially available cyclohexane-1,3-dione by literature procedures described in Chem. Ber., 85, 1061 (1952), Org Syn , Coll. Vol. V, page 486; and S. Ramachandran and M.S Newman, Org. Syn. 41, 38 (1961). It is reacted with triethylorthoformate, p-toluenesulfonic acid and ethanol in toluene to obtain the dienol ether of formula D-2. Throughout this scheme, the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula D-2 in ethanol or methanol is hydrogenated using 1 atm of $H_2$ over $Pd/CaCO_3$ or strontium carbonate to obtain the compound of formula D-3. The compound of formula D-3 is reacted with lithium diisopropylamide (prepared from diisopropylamine and n-butyllithium) and n-bromo-succinimide in THF to obtain the brominated compound of formula D-4. The compound of formula D-3 is reacted with ethyl formate in THF and potassium t-butoxide to obtain the carboxaldehyde of formula D-5.

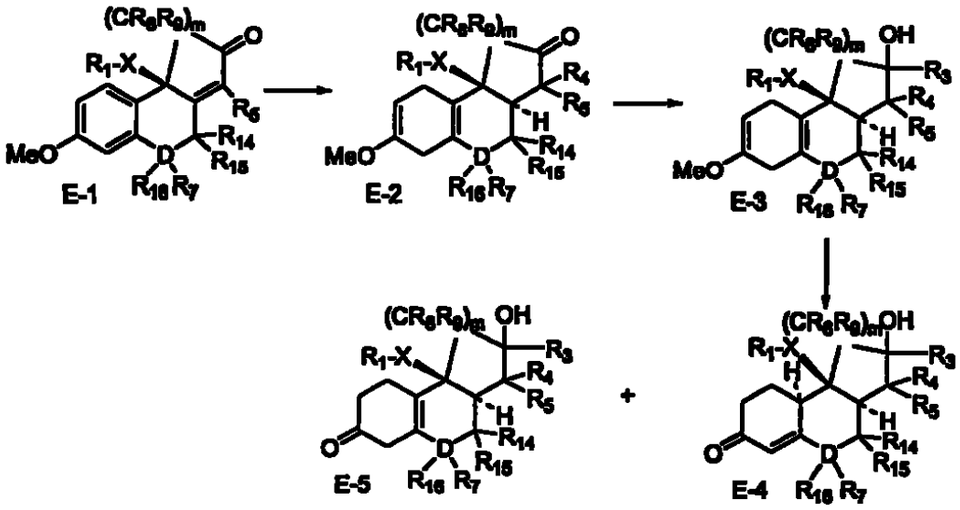
The compound of formula D-4 is hydrolyzed with an aqueous acid, such as sulfuric acid, to obtain the compound of formula D-6. Likewise, once the compounds of formula D-8 and D-9 are obtained as described below, they are hydrolyzed with aqueous acid to obtain the compounds of formula D-10 and D-11, respectively

The compound of formula D-6 is reacted with thiourea in acetonitrile and then heated to reflux to obtain the amine-substituted thiazole compound of formula D-7 The carboxaldehyde of formula D-5 is reacted with hydrazine in ethanol/water to obtain the pyrazole compound of formula D-8 The carboxaldehyde compound of formula D-5 is reacted with a refluxing solution of sodium metal and guanidine sulfate in isopropyl alcohol to obtain the amino-substituted pyrimidine compound of formula D-9

The compound of formula D-7 is reacted with an organometallic compound, $R_3$-Metal, such as $R_3Li$, $R_3MgBr$ or $R_3MgCl$, (for example, lithio-2-chloroethyne), in an aprotic solvent such as THF at -78 °C to room temperature to obtain the compound of formula D-12 wherein $R_2$ and $R_3$ are, for example, hydroxy and chloroethynyl, respectively, and are further defined in the Summary above Likewise, the compounds of formula D-13 and D-14 are obtained from the compounds of formula D-10 and D-11, respectively, by analogous procedures

0132130 '0430099

Scheme E




WO 2013/130409

Scheme E

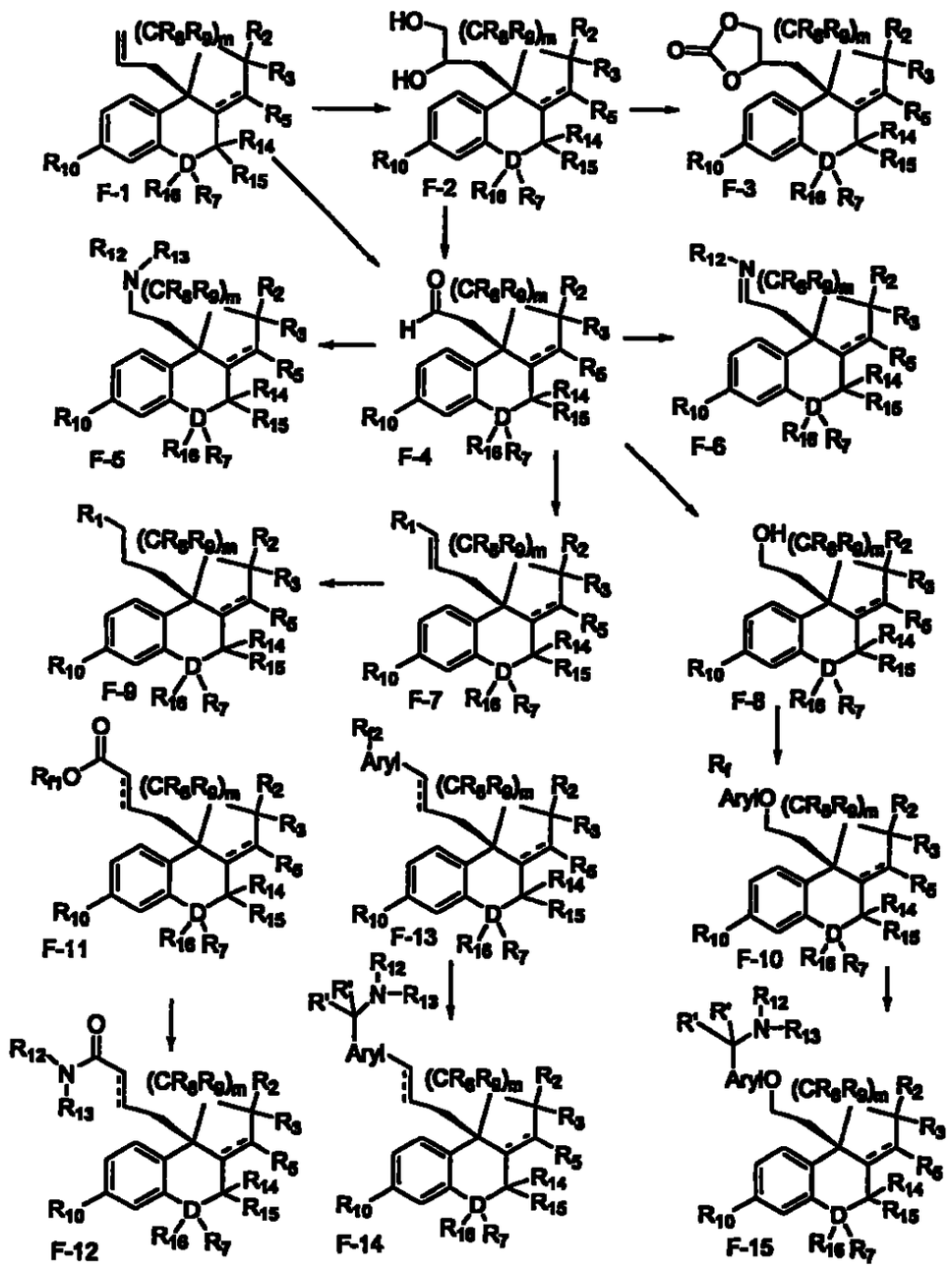
The compound of formula E-1 (which is the same as the compound of formula A-3a (see Scheme A) wherein $R_{10}$ is methoxy and the other variables are as defined in the Summary above) is treated with a reducing metal reagent, such as an alkali (group IA in the periodic table) or alkaline metal (group IIA in the periodic table), including Li, Na, or Ca, an amine, such as $NH_3$ or ethylene diamine, and a proton source, such as *t*-butyl alcohol or ethanol, in an aprotic solvent, such as THF or dioxane, at -78 °C to room temperature to give the compound of formula E-2, wherein the variables are as described in the Summary above.

The compound of formula E-2 wherein the variables are as described in the Summary above is reacted with $R_9$-Metal, such as $R_9Li$, $R_9MgBr$ or $R_9MgCl$, wherein $R_9$ is, for example, alkynyl, in an aprotic solvent such as THF at low temperature to give the compound of formula of E-3 wherein the variables are as described in the Summary above.

The compound of formula E-3 is treated with an aqueous acid, such as HCl, acetic acid, or oxalic acid, in a solvent, such as THF or dioxane, at -20 °C to reflux to give the compounds of formula E-4 and E-5 wherein the variables are as defined in the Summary above in various ratios depending on the nature of the aqueous acid and the solvent used. Also, the compounds of formula E-4 and E-5 may be prepared by other literature methods as described in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991).

6013214.0 - 04309

Scheme F



Scheme F

The compound of formula F-1 (prepared as described in Schemes A, B, C, and H) wherein the variables are as described in the Summary above is treated with an oxidizing agent, such as osmium tetroxide in *t*-butanol, with or without an agent to regenerate the oxidizing agent, such as N-methylmorpholine-N-oxide, with or without a catalyst, such as pyridine, in a solvent, such as methylene chloride, at 0 °C to room temperature to obtain the diol compound of formula F-2 wherein the variables are as described in the Summary above

The compound of formula F-2 wherein the variables are as described in the Summary above is reacted with a carbonylation reagent, such as carbonyldiimidazole, diphosgene or phosgene, in a solvent, such as THF or methylene chloride, at 0 °C to reflux to obtain the (2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methyl compound of formula F-3 wherein all the variables are as described in the Summary above.

The diol compound of formula F-2 wherein the variables are as described in the Summary above is oxidatively cleaved with an oxidation reagent, such as sodium periodate ($NaIO_4$), with or without an acid scavenger, such as sodium bicarbonate, in a solvent, such as methylene chloride, at 0 °C to room temperature to obtain the aldehyde of formula F-4 wherein the variables are as described in the Summary above.

Alternatively, the compound of formula F-1 wherein the variables are as described in the Summary above is treated concomitantly with an oxidation reagent, such as osmium tetroxide in *t*-butanol, and an oxidative cleavage reagent, such as sodium periodate ($NaIO_4$), with or without an agent to regenerate the oxidizing agent, such as N-methylmorpholine-N-oxide, with or without a catalyst, such as pyridine, in a solvent mixture, such as dioxane and water, at 0 °C to room temperature to obtain the aldehyde of formula F-4 wherein the variables are as described in the Summary above.

Alternatively, the compound of formula F-1 wherein the variables are as described in the Summary above is treated with ozone in a solvent, such as THF, at -78°C to 0°C followed by treatment with a reducing agent, such as dimethyl sulfide, at

6013214.30 .04309

-78°C to room temperature to obtain the aldehyde of formula F-4 wherein the variables are as described in the Summary above.

The aldehyde of formula F-4 wherein the variables are as described in the Summary above is treated with an amine, ($NHR_{12}R_{13}$, for example, piperidine), with or without a drying agent, such as molecular sieves or magnesium sulfate, with a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride ($NaBH(OAc)_3$) or sodium cyanoborohydride ($NaCNBH_3$), in a solvent or a mixture of solvents, such as acetic acid and/or dichoromethane, at 0 °C to room temperature to obtain the compound of formula F-5 wherein, for example, $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together are piperidinyl and wherein the other variables are as described in the Summary above.

The oxime-containing compound of formula F-6 wherein $R_{12}$ is hydroxy or alkoxy and wherein the other variables are as described in the Summary above, is prepared by reacting the formula F-4 compound wherein the variables are as described in the Summary above with hydroxylamine or an alkoxyamine or an HCl salt, with or without a base, such as $KHCO_3$ or pyridine, in a solvent, such as methanol, ethanol or pyridine, at 0 °C to reflux.

An olefination reagent, such as $PO(OR_1)_2CH_2R_1$, is treated with a base, such as lithium diisopropyl amine (LDA) or n-butyl lithium, and is reacted with the aldehyde of formula F-4 wherein the variables are as described in the Summary above in a solvent, such as THF at -78 °C to room temperature to obtain the alkenyl compound of formula F-7 wherein the variables are as described in the Summary above.

The aldehyde of formula F-4 wherein the variables are as described in the Summary above is treated with a reducing agent, such as diisobutylaluminum hydride (DIBAl) in hexane or sodium borohydride ($NaBH_4$), in a solvent, such as THF or methanol, at -78 °C to room temperature to obtain the alcohol of formula F-8 wherein the variables are as described in the Summary above.

The alkenyl compound of formula F-7 wherein the variables are as described in the Summary above is hydrogenated using hydrogen with a palladium on carbon catalyst or other reagents such as platinum oxide or rhodium on aluminum oxide (see P N Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985; Herbert O House in Modern Synthetic Reactions, Chapter 1 pp 1-45 and John Fried and John A. Edwards in Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111-145)

6 EP0 013 130 A1

in a variety of solvents including methanol, ethanol and THF to obtain the compound of formula F-9 wherein the variables are as described in the Summary above.

The alcohol of formula F-8 is coupled with $R_f$-ArylOH, utilizing an azocarboxylate such as diethylazodicarboxylate (DEAD), a trialkyl phosphine such as triphenylphosphine ($PPh_3$) in a solvent, such as methylene chloride, to obtain the compound of formula F-10 wherein $R_f$ is formyl and other aromatic substituents as described in the Summary above and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, formula F-10 compounds are prepared by reacting the compound of formula F-8 with p-toluenesulfonyl chloride. The resulting intermediate in DMF is reacted with an alkali metal salt of $R_f$-ArylOH to give the compound of formula F-10.

The ester of formula F-11 (prepared from the aldehyde of formula F-4 by an olefination procedure described above) wherein $R_{f1}$ is, for example, methyl, and the other variables are as described in the Summary above is reacted with an aqueous base, such as KOH, in a solvent, such as THF, and the resulting solution is heated and stirred at room temperature to reflux to obtain the acid of formula F-11 wherein $R_{f1}$ is hydrogen and all the additional variables are as described in the Summary above.

The compound of formula F-11 wherein $R_{f1}$ is hydrogen and the other variables are as described in the Summary above is treated with a coupling reagent, such as 1,3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (EDC) or dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt), with or without a catalyst, such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP), and an amine ($R_{12}R_{13}NH$, such as pyrrolidine), in an aprotic solvent, such as dichloromethane or DMF, at 0 °C to room temperature to obtain the compound of formula F-12 wherein, for example $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together are pyrrolidinyl, and the other variables are as described in the Summary above. Also, the compounds of formula F-12 are prepared from the compounds of formula F-11 by other reported, coupling methods, some of which are described in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 972-988.

The compound of formula F-13 wherein $R_{f2}$ is $COOR_{f3}$, wherein $R_{f3}$ is, for example, methyl, and wherein the other variables are as defined in the Summary

above (prepared from the aldehyde of formula F-4 by an olefination procedure described above) is hydrolyzed with an aqueous base, such as KOH, in a solvent, such as THF, and the resulting solution is stirred at room temperature to reflux to give the compound of formula F-13 wherein $R_{12}$ is COOH and the other variables are as described in the Summary above.

The compound of formula F-13 wherein $R_{12}$ is COOH is treated with a coupling reagent, such as 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC) or dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt), with or without a catalyst, such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP), and an amine ($R_{12}R_{13}NH$, such as pyrrolidine), in an aprotic solvent, such as dichloromethane or DMF, at 0 °C to room temperature to obtain the compound of formula F-14 wherein, for example $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together are pyrrolidinyl, R' and R' are taken together to form =O, and the other variables are as described in the Summary above. Also, the compounds of formula F-14 are prepared from the compounds of formula F-13 by other reported, coupling methods, some of which are described in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 972-988.

The compound of formula F-13 wherein $R_{12}$ is CHO and the other variables are as described in the Summary above (which is prepared analogously to the compound of formula F-7) is treated with an amine, ($NHR_{12}R_{13}$ , for example, piperidine), with or without a drying agent, such as molecular sieves or magnesium sulfate, and with a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride ($NaBH(OAc)_3$) or sodium cyanoborohydride ($NaCNBH_3$), in a solvent or a mixture of solvents, such as acetic acid and/or dichoromethane, at 0 °C to room temperature to obtain the compound of formula F-14, wherein, for example, $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together with the nitrogen atom are piperidinyl, each R' is H, and wherein the other variables are as described in the Summary above.

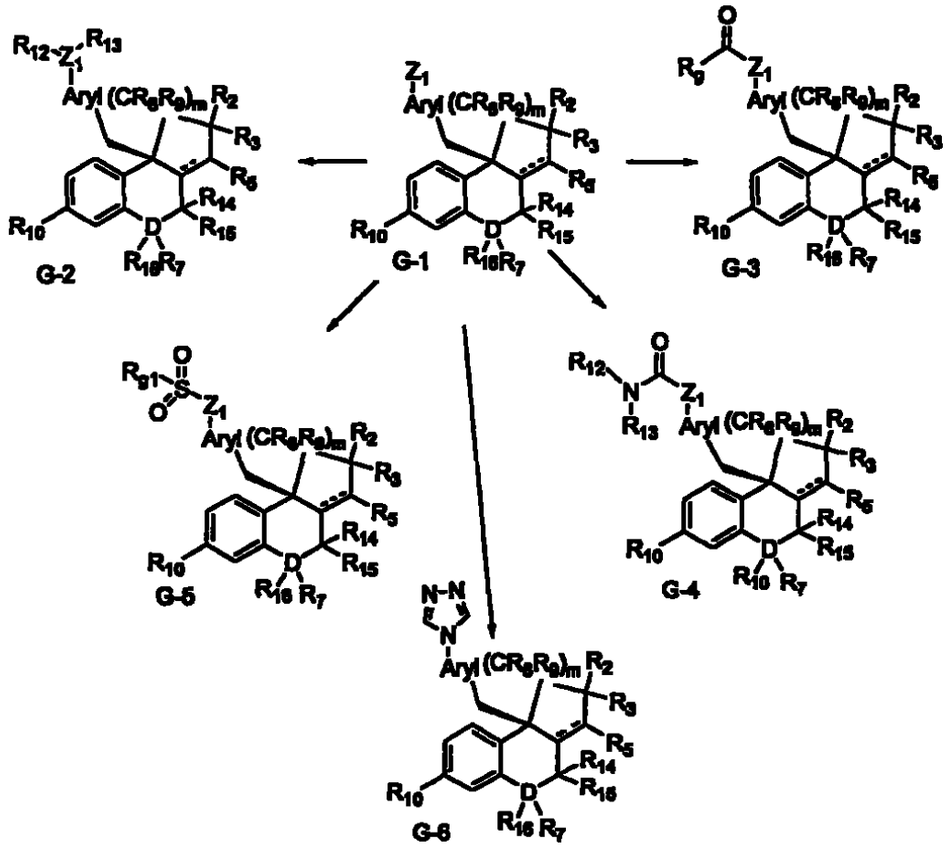
The protected compound of formula F-13 wherein $R_{12}$ is, for example, -$CH_2$OTBDMS is prepared from the aldehyde of formula F-4 by Wittig coupling as described above. This compound is deprotected to the alcohol by using tetabutylammonium fluoride in a solvent, such as tetrahydrofuran This alcohol wherein $R_{12}$ is $CH_2OH$ is reacted with methanesulfonyl chloride, diisopropylethylamine and a primary or secondary amine, such as morpholine, to give the compound of

formula F-14 wherein $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together are, for example, morpholinyl, each R is H and the other variables are as described in the Summary above

The compound of formula F-10 wherein $R_f$ is CHO and the other variables are as described in the Summary above (which is prepared as described above) is treated with an amine, ($NHR_{12}R_{13}$, for example, piperidine), with or without a drying agent, such as molecular sieves or magnesium sulfate, and with a reducing agent, such as sodium triacetoxyborohydride ($NaBH(OAc)_3$) or sodium cyanoborohydride ($NaCNBH_3$), in a solvent or a mixture of solvents, such as acetic acid and/or dichoromethane, at 0 °C to room temperature to obtain the compound of formula F-15, wherein, for example, $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together with N are piperidinyl, R' is H and the other variables are as described in the Summary above The compounds of formula F-15, wherein R' and R' taken together to form =O, may be prepared by procedures analogous to those described above.

0013213D 'D4309S

Scheme G




Scheme G

The compound of formula G-1 wherein Z is $NH_2$ and the other variables are as defined in the Summary above (which is prepared according to the procedures in Schemes A and H) is reacted with an aldehyde or ketone such as $R_{12}C(O)R_{13}$ and with sodium triacetoxyborohydride ($Na(OAc)_3BH$) or sodium cyanoborohydride ($NaCNBH_3$) as reducing agents to give the reductive amination product of formula G-2 wherein $Z_1$ is N and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula G-2 is prepared from the compound of

formula G-1 by other reductive amination methods known in the art, such as those disclosed for the preparation of the compound of formula B-4 in Scheme B above.

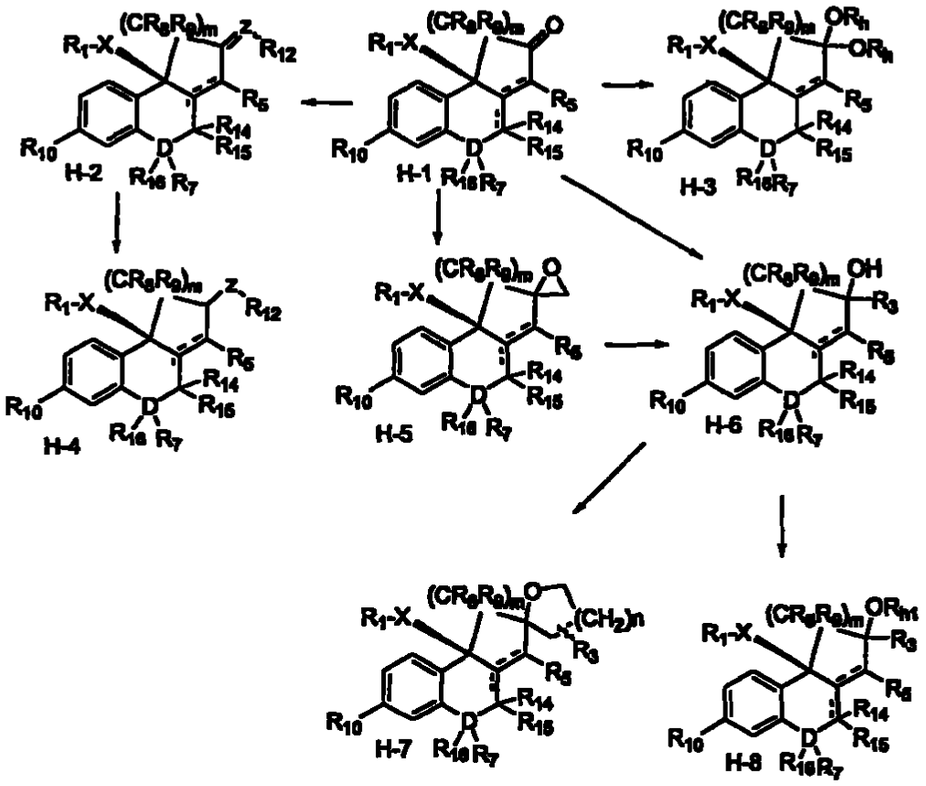
The compound of formula G-1 wherein $Z_1$ is $NH_2$ or OH is reacted with a coupling reagent, such as 1,3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (EDC) or dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt), and a base, such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP) or triethylamine, in an aprotic solvent, such as methylene chloride, and an acid to give the compound of formula G-3 wherein $Z_1$ is O or $NR_{12}$, $R_9$ is for example, alkyl and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula G-3 is obtained from the compound of formula G-1 by standard acylation, such as treating the compound of formula G-1 with a base, such as pyridine, and an acyl halide or acid anhydride in an aprotic solvent to give the compound of formula G-3.

The compound of formula G-4 wherein $Z_1$ is O or $NR_{12}$ and the other variables are as defined in the Summary above is obtained from the compound of formula G-1 according to the procedures described in Scheme B, such as the preparation of the carbamate of formula B-2 wherein $R_b$ is $-C(O)NR_{12}R_{13}$. Alternatively the compound of formula G-4 wherein $Z_1$ is NHBoc is reacted with a base, such as *n*-BuLi, in an aprotic solvent and an amine to give the compound of formula G-4 wherein $Z_1$ is NH

The compound of the formula G-1 is reacted with the compound of formula $R_{91}SO_2Cl$ and a base, such as triethylamine, in an aprotic solvent, such as THF, to give the compound of formula G-5 wherein $Z_1$ is O or $NR_{12}$, $R_{91}$ is, for example, alkyl and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula G-1 wherein $Z_1$ is $-NH_2$ and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with $(Me_2NCH=N)_2$ in an aprotic solvent such as toluene and with an acid, such as p-toluenesulfonic acid, to give the compound of formula G-6 wherein the variables are as defined in the Summary above

Scheme H



Scheme H

The compound of formula H-1 wherein the variables are as described in the Summary above (which is prepared by the procedures in Scheme A above) is reacted with reagents such as $P(R_{12})_3CH_2R_{12}$ or $PO(OR_{12})_2CH_2R_{12}$ wherein $R_{12}$ is lower alkyl or aryl and the other variables are as defined in the Summary above and a base such as lithium diisopropylamide (LDA) or sodium hydride (NaH) in an aprotic solvent, such as THF or DMF, to give the compound of formula H-2 wherein Z is CH, and $R_{12}$ and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula H-1 is reacted with the compound of formula $H_2NOR_{12}$ or its hydrochloride salt in ethanol or methanol, with or without sodium acetate (NaOAc), at room temperature or at the refluxing temperature of the solvent,

to give the compound of formula H-2 wherein Z is N, and $R_{12}$ and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula H-1 is reacted with $R_hOH$ wherein $R_h$ is, for example, lower alkyl or ethylene glycol, and an acid such as p-toluenesulfonic acid in an aprotic solvent such as toluene at reflux temperature under Dean-Stark trap to remove water to give the compound of the formula H-3 wherein $R_h$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_h$'s taken together with the two oxygen atoms form for example, 1,3-dioxolane, and the other variables are as defined in the Summary above

The compound of the formula H-2 wherein Z is CH, $R_{12}$ is, for example, alkyl and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with $H_2$, and Pd/C or other reagents as described by P N. Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985 in a solvent, such as methanol, to give the compound of formula H-4 wherein Z is CH, $R_{12}$ is, for example, alkyl, and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of the formula H-2 wherein Z is N, $R_{12}$ is, for example, alkyl and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with hydrochloric acid in methanol and borane-trimethyl-amine complex ($Me_3N{\cdot}BH_3$) or other reducing reagents to give the compound of formula H-4 wherein Z is NH, $R_{12}$ is alkyl and the other variables are as defined in the Summary above.

Alternatively, the compound of formula H-4 is obtained from the compound of formula H-2 by other hydrogenation procedures which are known and available in the art.

The compound of formula H-1 is reacted with trimethylsulfonium iodide ($(CH_3)_3S^+I^-$) or trimethylsulfoxonium iodide ($(CH_3)_3S^+{\rightarrow}O I^-$) and a base, such as potassium t-butoxide, in an aprotic solvent such as DMF to give the compound of formula H-5 wherein the variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula H-5 is obtained from the compound of formula H-1 by an analogous method to that illustrated in Comprehensive Organic Transformation, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 468-470.

The compound of formula H-1 is reacted with $R_3$-Metal, such as $R_3Li$, $R_3MgBr$ or $R_3MgCl$, wherein $R_3$ is, for example, alkynyl or alkyl in an aprotic solvent such as

0013213D.043099

THF at low temperature to give the compound of formula H-6 wherein $R_3$ is alkynyl or alkyl and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula H-1 is reacted with $TMSCF_3$ and TBAF as described in G.A. Olah et al, *J.Am.Chem.Soc.* (1989) *111*, 393, to give the compound of formula H-6 wherein $R_3$ is $-CF_3$ and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula H-1 is treated with other $-CF_3$ nucleophiles which are known and available in the literature including, but not limited to, that disclosed by J Russell, N Roques, Tetrahedron, 1998, 54, 13771-13782.

Alternatively, the compound of formula H-5, wherein the variables are as defined in the Summary above, is reacted with $R_3$-Metal such as $R_3Li$, $R_3MgBr$, or $R_3MgCl$ wherein $R_3$ is, for example, alkyl in an aprotic solvent such as THF at low temperature to give the compound of formula H-6 wherein $R_3$ is, for example, $-CH_2$-alkyl, and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula H-5 wherein the variables are as defined in the Summary above is reacted with $R_3$-X-Metal, such as $R_3ONa$, $R_3SNa$, $R_3OK$, $R_3OLi$ or $R_3SLi$ wherein $R_3$ is, for example, alkynyl and X is O or S in an aprotic solvent such as THF, at room temperature to the refluxing temperature of the solvent used, to give the compound of the formula H-6 wherein $R_3$ is, for example, $-O-CH_2$-alkynyl or $-S-CH_2$-alkynyl and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula H-5 wherein the variables are as defined in the Summary above is reacted with an amine in an aprotic solvent such as THF at room temperature to the refluxing temperature of the solvent used, to give the compound of the formula H-6 wherein $R_3$ is $-CH_2-NR_{12}R_{13}$ and the other variables are as defined in the Summary above

The compound of formula H-6 wherein $R_3$ is alkynyl and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with $H_2$, Pd/C, or $PtO_2$ to give the corresponding saturated alkyl product. The compound of formula H-6 wherein $R_3$ is alkynyl and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with $LiAlH_4$ in an aprotic solvent such as THF to give the corresponding trans-alkenyl product. The compound of formula H-6 wherein $R_3$ is alkynyl and the other variables are defined in the Summary above is reacted with $H_2$ and Lindlar catalyst to give the corresponding cis-alkenyl product. Alternatively, these compounds are obtained

6013213D.0430 9

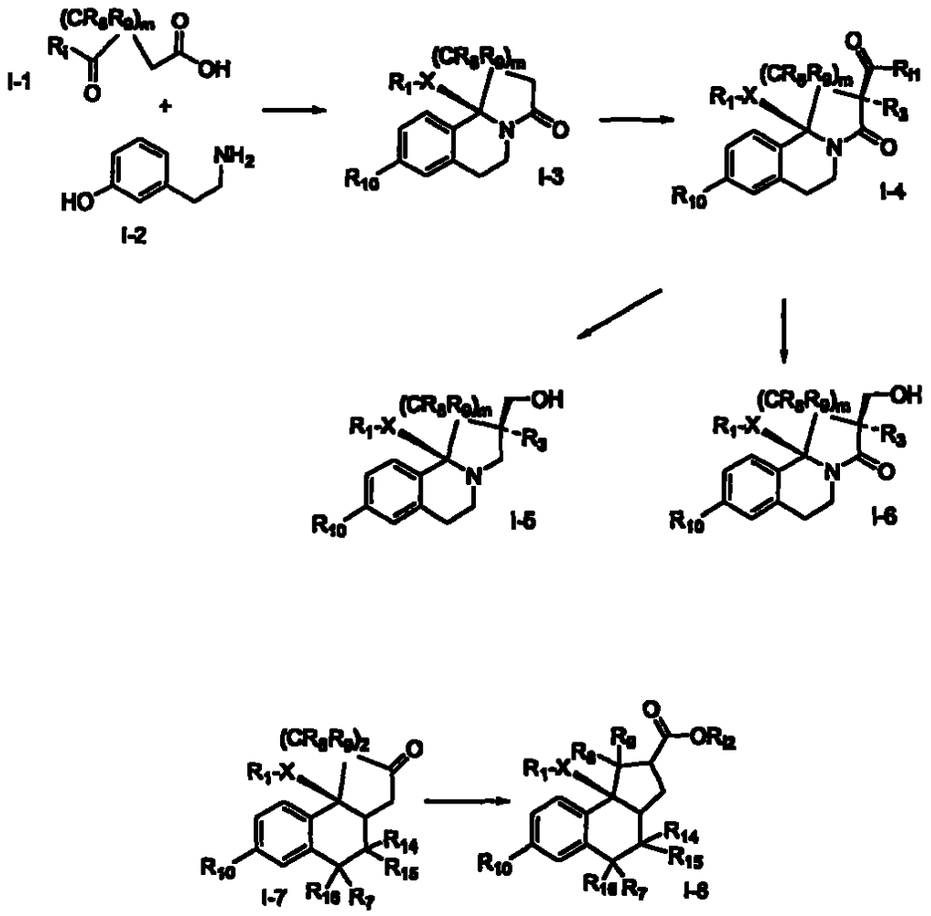
using other conditions as described in Modern Synthetic Reactions, Herbert O House, Ed , Chapters 1 & 2.

The compound of formula H-6 wherein $R_3$ is hydroxyalkyl and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with an acid such as p-toluenesulfonic acid in an aprotic solvent such as toluene at reflux temperature to give the compound of formula H-7 wherein n is 1 or 2 and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula H-6 wherein $R_3$ contains a leaving group such as halogen, mesylate, tosylate or triflate and the other variables are as defined in the Summary above is reacted with a base such as NaH in an aprotic solvent such as THF to give the compound with the formula H-7 wherein n is 1 or 2 and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula H-6 wherein the variables are as defined in the Summary above is reacted with a base such as $Et_3N$ or NaH and $R_{t1}X$ wherein, for example, $R_{t1}$ is methyl and X is halogen or other leaving group in an aprotic solvent such as THF or methylene chloride to give the compound of formula H-8 wherein, for example, $R_{t1}$ is methyl and the other variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of formula H-6 wherein the variables are as defined in the Summary above is reacted with $N_2CHR_{t1}$, wherein, for example, $R_{t1}$ is methyl, and $Rh(OAc)_2$, in an aprotic solvent such as methylene chloride to give the compound of formula H-8 wherein, for example, $R_{t1}$ is methyl and the other variables are as defined in the Summary above.

60132130 .040309

Scheme I



Scheme I

The compound of formula I-1 wherein $R_1$ is, for example, benzyl, and wherein m is one, is prepared as described in L.M Fuentes, G L. Larson *Tetrahedron Lett.* 1982, *23 (3)*, pp 271-274. The compound of formula I-1 wherein $R_1$ is, for example, benzyl, and wherein m is two, is prepared as described in A. Ijima, K. Takashi *Chem Pharm. Bull.* 1973 *21(1)*, pp. 215-219. The compound of formula I-1 and the compound of formula I-2 (which is commercially available) (or a salt of the compound of formula I-2, such as the hydrobromide or hydrochloride salt) are reacted in a

solvent, such as isopropanol, at between 200°C and 300 °C to obtain the compound of formula I-3 wherein $R_{10}$ is hydroxy and the other variables are as described in the Summary above.

The compound of formula I-3 wherein $R_{10}$ is hydroxy and the other variables are as described in the Summary above, which is in a solvent, such as DMF, is reacted with a base, such as potassium t-butoxide in t-butanol, and an electrophile, such as benzyl bromide, at 0°C to 100°C to obtain the compound of formula I-3 wherein $R_{10}$ is, for example, -O-benzyl.

The compound of formula I-3 wherein $R_{10}$ is, for example, -O-benzyl, and the other variables are as defined in the Summary above, which is in a solvent, such as THF, is treated with 2 eq of a strong base, such as lithium diisopropylamide in THF, at -78°C to 0°C, and is then treated with an electrophile, such as methylchloroformate (ClCOOMe), at -78° to 0° C. A second electrophile, such as propyl iodide, is added and the resulting mixture heated to between 0°C to 55°C to give the compound of formula I-4 wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl, $R_3$ is propyl, $R_{11}$ is methoxy and the other variables are as defined in the Summary above.

The compound of formula I-4 wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl, $R_3$ is propyl, $R_{11}$ is methoxy and the other variables are as defined in the Summary above is hydrogenated to obtain the compound of formula I-4 wherein, for example, $R_{10}$ is hydroxy, $R_3$ is propyl, $R_{11}$ is methoxy and the other variables are as defined in the Summary above, using ammonium formate($NH_4^+HCOO^-$) in methanol and a palladium on carbon catalyst at refluxing temperatures The compound of formula I-5, which is prepared below, wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl or -O-methyl, $R_3$ is propyl and the other variables are as defined in the Summary above is treated with boron tribromide ($BBr_3$) in methylene chloride at -78 °C to room temperature to obtain the corresponding compound wherein $R_{10}$ is hydroxy Likewise, the compound of formula I-6 which is prepared below, wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl, $R_3$ is propyl and the other variables are as defined above, is cleaved under similar conditions A variety of other hydrogenating agents and conditions are known and available in the art, such as using $H_2$ on a palladium on carbon catalyst in methanol

The compound of formula I-4 wherein for example, $R_{10}$ is -O-benzyl $R_3$ is propyl, $R_{11}$ is methoxy and the other variables are as defined in the Summary above,

60132130 .0430995

is reacted with a reducing agent, such as lithium aluminum hydride ($LiAlH_4$), in a solvent, such as THF, at 0 °C to refluxing temperatures to obtain the compound of formula I-5 wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl, $R_3$ is propyl and the other variables are as defined in the Summary above.

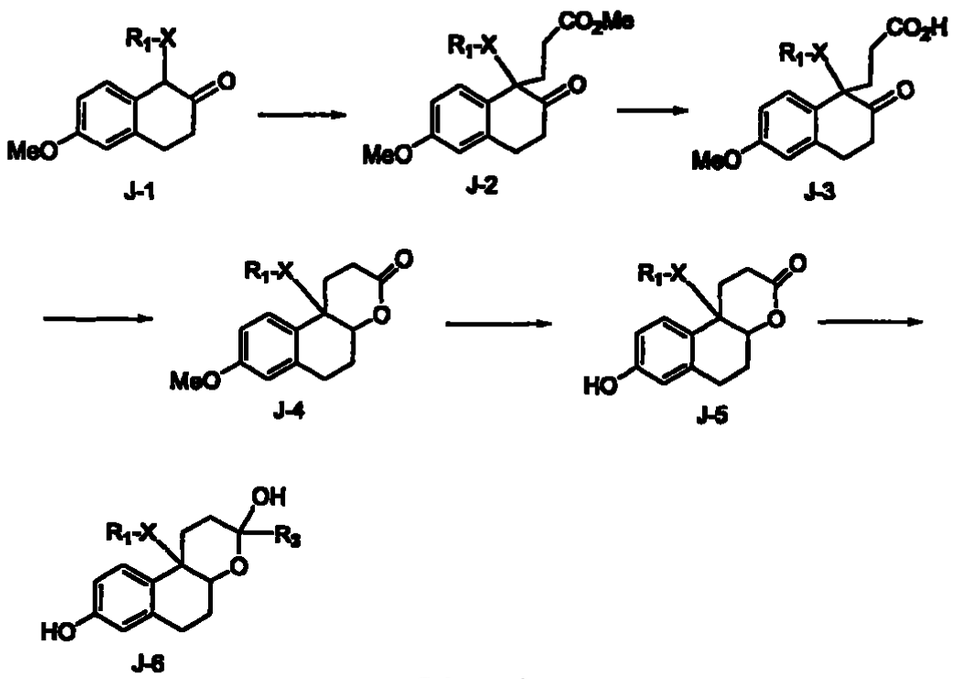
The compound of formula I-4 wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl, $R_3$ is propyl, $R_{11}$ is methoxy and the other variables are as defined in the Summary above, is reacted with a reducing agent, such as lithium borohydride ($LiBH_4$), in a solvent, such as THF, at 0°C to room temperature to obtain the compound of formula I-6 wherein, for example, $R_{10}$ is -O-benzyl, $R_3$ is propyl and the other variables are as defined in the Summary above. A variety of other esterifying conditions are known and available in the art.

The compound of formula I-7 (which is prepared by procedures described in Scheme A) is reacted with thallium trinitrite.$3H_2O$ in a solvent, such as methylene chloride to obtain the acid of formula I-8 wherein $R_{12}$ is H and wherein for example, $R_1$-X- is benzyl and $R_{10}$ is $CH_3$-C(O)-O-, and wherein these variables are further defined in the Summary above.

The acid of formula I-8 wherein $R_{12}$ is H and wherein, for example, $R_1$-X- is benzyl and $R_{10}$ is $CH_3$-C(O)-O-, and wherein these variables are further defined in the Summary above, is reacted with an alcohol, such as methanol, and catalytic acid, such as sulfuric acid, at 0 °C to reflux to obtain the ester of formula I-8 wherein $R_{12}$ is methyl and wherein, for example, $R_1$-X- is benzyl and $R_{10}$ is hydroxy, and wherein these variables are further defined in the Summary above

6013214.0 "0430995

Scheme J




Scheme J

The compound of formula J-1 wherein the variables correspond to those in the Summary above (see scheme A for its preparation) is reacted with a base such as sodium methoxide, in a protic solvent such as methanol, and methyl acrylate to give the compound of formula of J-2 wherein the variables correspond to those in the Summary above Alternatively, the compound of formula of J-1 is prepared using the conditions described in Scheme A for the preparation of the compound of formula A-2 from the compound of formula A-1

The compound of formula of J-2 wherein the variables correspond to those in the Summary above is reacted with a base such as sodium carbonate in a protic solvent or mixed solvents such as methanol/water at 90°C to yield the compound of formula J-3 wherein the variables correspond to those in the Summary above. Alternatively, the compound of formula J-2 is hydrolyzed by the methods mentioned in Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T W Greene and P G M.

Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1991) to give the corresponding free acid of formula J-3 wherein the variables correspond with those in the Summary above.

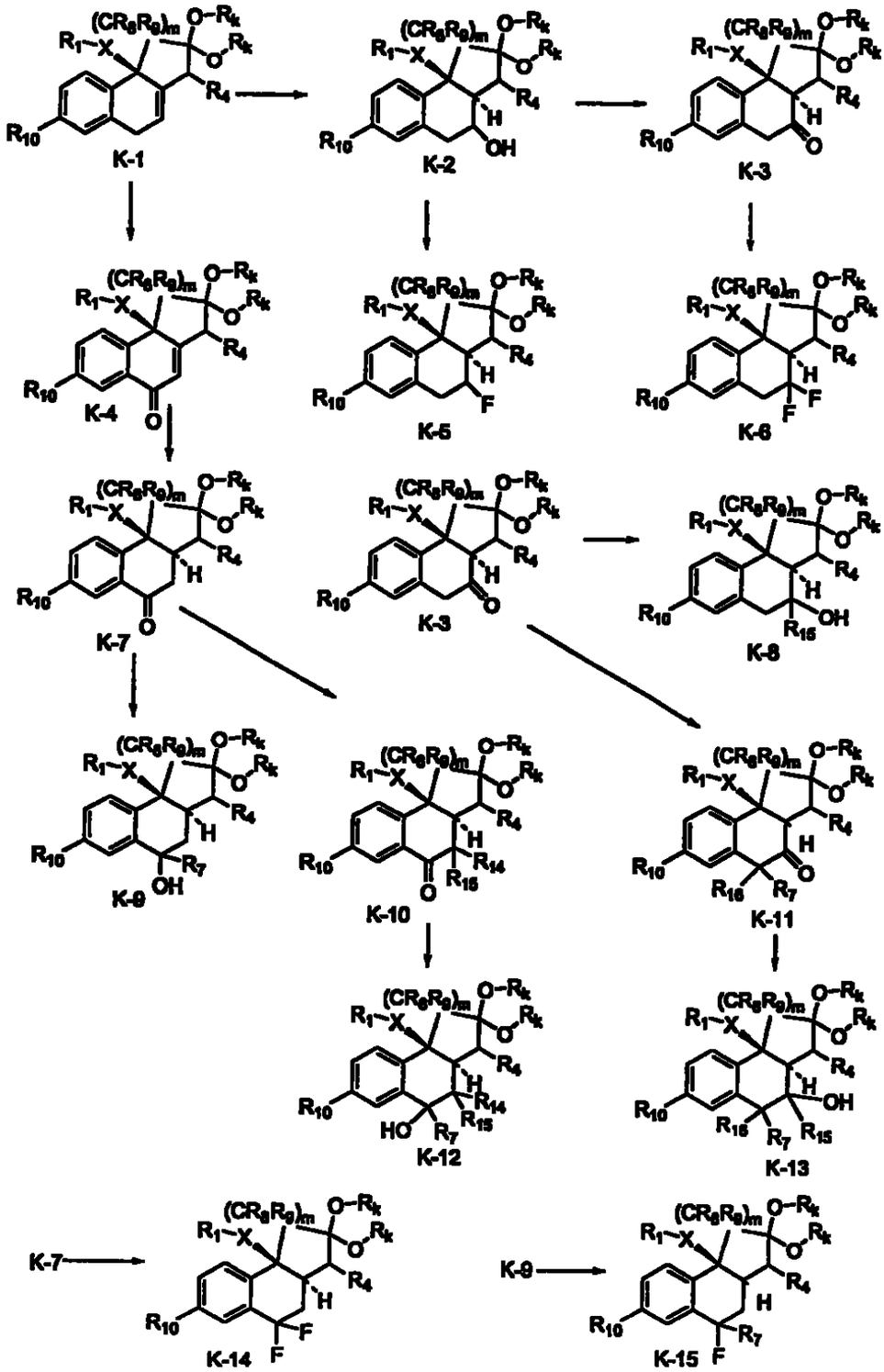
The compound of formula J-3 wherein the variables correspond with those in the Summary above is reacted with a reducing agent, such as sodium borohydride in a protic solvent such as ethanol to give the compound of the formula J-4 wherein the variables are as defined in the Summary above. Alternatively, the compound of the formula J-4 is prepared from the compound of formula J-3 according to other reducing methods described in Modern Synthetic Reactions, Chapters 2-3, pp. 45-227, Herbert O House, ed , Academic Press, New York (1965).

The compound of formula J-5 wherein the variables are as defined in the Summary above is prepared from the compound of formula J-4 using $BBr_3$ or $BCl_3$ and tetrabutylammonium iodide or dimethylboron bromide in an aprotic solvent, such as dichloromethane or toluene, at -78 °C to room temperature.

The compound of formula J-6 is prepared from the compound of J-5 using the conditions described in Scheme H for the preparation of the compound of formula H-6 from the compound of formula H-1

6501321309 .04309

Scheme K




6613130 "0430990

Scheme K

All compounds in this Scheme can serve as intermediates for Schemes A-3, B, C, F, G, or H

The compound of formula K-1 (prepared as described in Scheme A-3), wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above is treated with a hydroboration reagent, such as $BH_3$ in THF, in an aprotic solvent, such as THF or dioxane, from 0°C to 60°C and then treated with an oxidizing agent, such as hydrogen peroxide and aqueous sodium hydroxide, from 0°C to 60°C to give the compound of formula K-2. Alternatively, the compound of formula K-2 is prepared from the compound of formula K-1 by other methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 497-498.

The compound of formula K-2, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_K$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a fluorinating agent, such as diethylaminosulfur trifluoride (DAST), in an aprotic solvent, such as diglyme, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound in formula K-5. Alternatively, the compound of formula K-5 is prepared from the compound of formula K-2 by other halogenation methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp 353-363

The compound of formula K-2, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with an oxidizing agent, such as $(nPr)_4NRuO_4$ and N-methylmorpholine-N-oxide, in a solvent, such as dichloromethane, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound in formula K-3. Alternatively, the compound of formula K-3 is prepared from the compound of formula K-2 by other oxidation methods known

EP 0 713 874 A2

in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp 604-614

The compound of formula K-3, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a fluorinating agent, such as diethylaminosulfur trifluoride (DAST), in an aprotic solvent, such as diglyme, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound in formula K-6 Alternatively, the compound of formula K-6 is prepared from the compound of formula K-3 by other halogenation methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363.

The compound of formula K-1, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with an oxidizing agent capable of allylic oxidation, such as selenium dioxide ($SeO_2$) and/or t-butyl hydrogen peroxide or chromium trioxide, in a solvent, such as dichloromethane, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound of formula K-4. Alternatively, the compound of formula K-4 is prepared from the compound of formula K-2 by other oxidation methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 592-593.

The compound of formula K-4, wherein $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and the other variables are as described in the Summary above, is reduced using $Pd(OH)_2$ on carbon or other reagents, such as platinum oxide or rhodium on aluminum oxide (see P.N Rylander in Hydrogenation Methods, Academic Press New York, 1985; Herbert O. House in Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp 1-45; and John Fried and John A. Edwards in Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111-145) under 15 to 1000 p.s.i (which is about 1 to about 133 atm) $H_2$ pressure in a solvent, such as

toluene, t-butyl methyl ether, or ethanol, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound in formula K-7

The compound of formula K-7, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a reducing agent, such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride, in a solvent, such as methanol or THF, from -78°C to 60°C, depending on the nature of the reductant and/or solvent used, to give the compound in formula K-9, wherein $R_7$ is hydrogen. Alternatively, the compound of formula K-9 is prepared from the compound of formula K-4 by other reduction methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547 Alternatively, the compound of formula K-7, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether, or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl and all other variables are as described in the Summary above, is treated with $R_7$-metal, such as $R_7Li$, $R_7MgBr$, or $R_7MgCl$, wherein $R_7$ is, for example, alkyl, in an aprotic solvent, such as THF or diethyl ether from -78 °C to 60 °C, depending on the nature of $R_7$-metal and/or solvent used, to give the compound in formula K-9, wherein $R_7$ is, for example, alkyl.

The compound of formula K-3, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a reducing agent, such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride, in a solvent, such as methanol or THF, from -78°C to 60°C, depending on the nature of the reductant and/or solvent used, to give the compound in formula K-8, wherein $R_{15}$ is hydrogen. Alternatively, the compound of formula K-8 is prepared from the compound of formula K-3 by other reduction methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547 Alternatively, the compound of formula K-3, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as

5013210 · 0430995

described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with $R_{15}$-metal, such as $R_{15}Li$, $R_{15}MgBr$, or $R_{15}MgCl$, wherein $R_{15}$ is, for example, alkyl, in an aprotic solvent, such as THF or diethyl ether from -78°C to 60°C, depending on the nature of $R_{15}$-metal and/or solvent used, to give the compound in formula K-8, wherein $R_{15}$ is, for example, alkyl.

The compound of formula K-7, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is converted to its anion with a base, such as sodium hydride, sodium methoxide, or lithium diisopropylamide, in a solvent, such as THF or DMF from -78°C to 60°C, depending on the nature of the base and solvent used The reaction mixture is treated with an alkylating agent of formula $R_{14}$-X, wherein $R_{14}$ is, for example, alkyl and X is a leaving group (see Francis A. Carey, in Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6 for examples) to give the compound of formula K-10, wherein $R_{14}$ and $R_{15}$ are, for example, alkyl or hydrogen or mixtures thereof

The compound of formula K-3, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is converted to its anion with a base, such as sodium hydride, sodium methoxide, or lithium diisopropylamide, in a solvent, such as THF or DMF from -78°C to 60°C, depending on the nature of the base and solvent used. The reaction mixture is treated with an alkylating agent of formula $R_7$-X, wherein $R_7$ is, for example, alkyl and X is a leaving group (see Francis A. Carey, in Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6 for examples) to give the compound of formula K-11, wherein $R_7$ and $R_{16}$ are, for example, alkyl or hydrogen or mixtures thereof

The compound of formula K-10, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a

0132130 04309

reducing agent, such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride, in a solvent, such as methanol or THF, from -78°C to 60°C, depending on the nature of the reductant and/or solvent used, to give the compound of formula K-12, wherein $R_7$ is hydrogen. Alternatively, the compound of formula K-12 is prepared from the compound of formula K-10 by other reduction methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547 Alternatively, the compound of formula K-10, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with $R_7$-metal, such as $R_7$Li, $R_7$MgBr, or $R_7$MgCl, wherein $R_7$ is, for example, alkyl, in an aprotic solvent, such as THF or diethyl ether from -78 °C to 60 °C, depending on the nature of $R_7$-metal and/or solvent used, to give the compound of formula K-12, wherein $R_7$ is, for example, alkyl.

The compound of formula K-11, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a reducing agent, such as sodium borohydride or lithium aluminum hydride, in a solvent, such as methanol or THF, from -78°C to 60°C, depending on the nature of the reductant and/or solvent used, to give the compound of formula K-13, wherein $R_{15}$ is hydrogen. Alternatively, the compound of formula K-13 is prepared from the compound of formula K-11 by other reduction methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527-547 Alternatively, the compound of formula K-11, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with $R_{15}$-metal, such as $R_{15}$Li, $R_{15}$MgBr, or $R_{15}$MgCl, wherein $R_{15}$ is, for example, alkyl, in an aprotic solvent, such as THF or diethyl ether from -78°C to 60°C, depending on the nature of $R_{15}$-metal and/or solvent used, to give the compound of formula K-13, wherein $R_{15}$ is, for example, alkyl.

601321.30 .04309

The compound of formula K-7, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a fluorinating agent, such as diethylaminosulfur trifluoride (DAST), in an aprotic solvent, such as diglyme, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound in formula K-14. Alternatively, the compound of formula K-14 is prepared from the compound of formula K-7 by other halogenation methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363.

The compound of formula K-9, wherein $R_{10}$ is halogen, hydrogen, carboxylate, methyl ether, or benzyl ether or is as described in the Summary above, $R_k$ is, for example, lower alkyl or wherein $R_k$'s taken together are cyclic lower alkyl, and all other variables are as described in the Summary above, is treated with a fluorinating agent, such as diethylaminosulfur trifluoride (DAST), in an aprotic solvent, such as diglyme, from 0°C to 60°C, depending on the nature of the solvent used, to give the compound in formula K-15. Alternatively, the compound of formula K-15 is prepared from the compound of formula K-9 by other halogenation methods known in the art, as exemplified in Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353-363.

Some of the preparation methods useful for the preparation of the compounds described herein may require protection of remote functionality (e.g., primary amine, secondary amine, carboxyl in Formula I precursors). The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. The use of such protection/deprotection methods is also within the skill in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the

WO 96/13090 PCT/US95/13099

atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{17}O$, $^{31}P$, $^{32}P$, $^{35}S$, $^{18}F$, and $^{36}Cl$, respectively Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as $^{3}H$ and $^{14}C$ are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., $^{3}H$, and carbon-14, i.e., $^{14}C$, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., $^{2}H$, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

Any of the compounds and prodrugs of the present invention can be synthesized as pharmaceutically acceptable salts for incorporation into various pharmaceutical compositions. As used herein, pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, hydrofluoric, sulfuric, sulfonic, citric, camphoric, maleic, acetic, lactic, nicotinic, nitric, succinic, phosphoric, malonic, malic, salicyclic, phenylacetic, stearic, palmitic, pyridine, ammonium, piperazine, diethylamine, nicotinamide, formic, fumaric, urea, sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, lithium, cinnamic, methylamino, methanesulfonic, picric, p-toluenesulfonic, naphthalenesulfonic, tartaric, triethylamino, dimethylamino, and tris(hydroxymethyl)aminomethane Additional pharmaceutically acceptable salts would be apparent to one of ordinary skill in the art. Where more than one basic moiety exists, the expression includes multiple salts (e.g , di-salt).

Some of the compounds of this invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. Some of the compounds of this invention are basic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts,

WO 00/43374 PCT/US00/01099

including di-salts, are within the scope of this invention and they can be prepared by conventional methods. They can be prepared simply by contacting the acidic and basic entities, in either an aqueous, non-aqueous or partially aqueous medium. For example, the mesylate salt is prepared by reacting the free base form of the compound of Formula I with methanesulfonic acid under standard conditions. Likewise, the hydrochloride salt is prepared by reacting the free base form of the compound of Formula I with hydrochloric acid under standard conditions The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration by evaporation of the solvent, or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate.

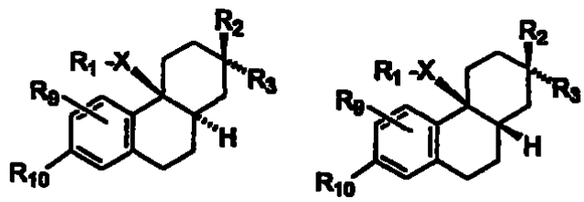
In addition, when the compounds and prodrugs of the present invention form hydrates or solvates, they are also within the scope of the present invention

The compounds and prodrugs of the present invention also includes racemates, stereoisomers and mixtures of these compounds, including isotopically-labeled and radio-labeled compounds. Such isomers can be isolated by standard resolution techniques, including fractional crystallization and chiral column chromatography

For instance, the compounds of the present invention have asymmetric carbon atoms and are therefore enantiomers or diastereomers. Diasteromeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical/chemical differences by methods known in the art, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diasteromeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g , alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. All such isomers, including diastereomers, enantiomers and mixtures thereof are considered as part of this invention

The following configurations of the compounds of the present invention (as represented by simplified structures) are preferred with the first configuration being more preferred:

6013214.30 * 04309



1 2

Also, the compounds and prodrugs of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol form, the keto form and mixtures thereof All such tautomeric forms are included within the scope of the present invention.

The GR agonists, partial agonists and antagonists of the present invention can be used to influence the basic, life sustaining systems of the body, including carbohydrate, protein and lipid metabolism, electrolyte and water balance, and the functions of the cardiovascular, kidney, central nervous, immune, skeletal muscle and other organ and tissue systems In this regard, GR modulators are used for the treatment of diseases associated with an excess or a deficiency of glucocorticoids in the body As such, they may be used to treat the following: obesity, diabetes, cardiovascular disease, hypertension, Syndrome X, depression, anxiety, glaucoma, human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), neurodegeneration (for example, Alzheimer's and Parkinson's), cognition enhancement, Cushing's Syndrome, Addison's Disease, osteoporosis, frailty, inflammatory diseases (such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma and rhinitis), tests of adrenal function, viral infection, immunodeficiency, immunomodulation autoimmune diseases, allergies, wound healing, compulsive behavior, multi-drug resistance, addiction, psychosis, anorexia, cachexia, post-traumatic stress syndrome, post-surgical bone fracture, medical catabolism and prevention of muscle frailty

The compounds of the present invention, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof are useful to induce weight loss in mammals needing or desiring to lose weight. While not intending to limit the present invention to a specific mechanism of action, the compounds of the present invention, isomers, prodrugs and salts thereof are able to induce weight loss by a variety of mechanisms, such as appetite suppression, decreasing food intake, and stimulation of the metabolic rate in peripheral tissue thereby increasing energy expenditure. In

6013213O.04aO 9

addition, the compounds of the present invention, isomers, prodrugs and salts thereof are useful to induce a more favorable partitioning of nutrients from fat to muscle tissue in mammals. Thus, while not necessarily resulting in weight loss, this increase in muscle mass may be useful in preventing or treating diseases, such as obesity and frailty

In addition, the compounds of the present invention, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof may also be useful to increase lean meat deposition, improve lean meat to fat ratio, and trim unwanted fat from non-human animals, as described further below

It will be understood by those skilled in the art that while the compounds, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention will typically be employed as selective agonists, partial agonists or antagonists, there may be instances where a compound with a mixed steroid receptor profile is preferred.

Furthermore, it will be understood by those skilled in the art that the compounds, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention, including pharmaceutical compositions and formulations containing these compounds, isomers, prodrugs and salts can be used in a wide variety of combination therapies to treat the conditions and diseases described above. Thus, the compounds, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention can be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the disease/conditions described herein. For example, they may be used in combination with pharmaceutical agents that treat obesity, diabetes, inflammatory disease, immunodefficiency, hypertension, cardiovascular disease, viral infection, HIV, Alzheimers's disease, Parkinson's disease, anxiety, depression, or psychosis. In combination therapy treatment, both the compounds, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof of this invention and the other drug therapies are administered to mammals (e.g , humans, male or female) by conventional methods.

For instance, glucocorticoid receptor agonists are efficacious agents for the treatment of various inflammatory diseases, however, treatment is often accompanied by undesirable side effects. These side effects include, but are not limited to, the following examples. metabolic effects, weight gain, muscle wasting,

6501340 · 0423099

decalcification of the skeleton, osteoporosis thinning of the skin and thinning of the skeleton However, according to the present invention, glucocorticoid receptor modulators may be used in combination with glucocorticoid receptor agonists to block some of these side effects, without inhibiting the efficacy of the treatment. Thus, any glucocorticoid receptor agonist may be used as the second compound in the combination aspect of the present invention. This combination includes the treatment of various inflammatory diseases, such as arthritis (osteo and rheumatiod), asthma, rhinitis, or immunomodulation. Examples of glucocorticoid receptor modulators include those known in the art (many of which are described above) as well as the novel compounds of formula I of the present invention. More particularly, examples of glucocorticoid receptor modulators known in the art include, but are not limited to, certain nonsteroidal compounds, such as 5H-chromeno[3,4-f]quinolines, which are selective modulators of steroid receptors, as disclosed in U.S. Patent No. 5,696,127; and certain steroid compounds substituted at position 10, which possess antiglucocorticoid activity, and some of which have glucocorticoid activity, as disclosed in Published European Patent Application 0 188 396, published 23 July 1986. Examples of glucocorticoid receptor agonists include those known in the art, such as prednisone (17,21-dihydroxypregnane-1,4-diene-3,11,20-trione), prednylidene ((11β)-11,17,21-trihydroxy-16-methylenepregna-1,4-diene-3, 20-dione), prednisolone ((11β)-11,17,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3, 20-dione), cortisone (17α,21-dihydroxy-4-pregnene-3,11,20-trione), dexamethasone ((11β, 16α)-9-fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione), and hydrocortisone (11β,17α,21-trihydroxypregn-4-ene-3, 20-dione). These compounds, which are glucocorticoid receptor agonists, will generally be administered in the form of a dosage unit at a therapeutically effective amount of such compound For example, prednisone or an equivalent drug may be administered from about 5 to about 80 mg, depending on the condition; hydrocortisone may be administered from about 100 to about 400 mg, depending on the condition, and dexamethasone may be administered from about 4 to about 16 mg, depending on the condition. These doses are typically administered once to twice daily, and for maintenance purposes, sometimes on alternate days.

60130 "0EL32E109

For the treatment of Alzheimer's disease, any cholinomimetic drug, such as donepizil, may be used as the second compound in the combination aspect of this invention.

For the treatment of Parkinson's disease, any anti-Parkinson's drug, such as L-dopa, bromocriptine, or selegiline, may be used as the second compound in the combination aspect of this invention.

For the treatment of anxiety, any antianxiolytic drug, such as benzodiazepine, valium, or librium, may be used as the second compound in the combination aspect of this invention

For the treatment of depression, any tricyclic antidepressant such as, desipramine, or any selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI's), such as sertraline hydrochloride and fluoxetine hydrochloride, may be used as the second compound in the combination aspect of this invention.

For the treatment of psychosis, any typical or atypical antipsychotic drug, such as haloperidol or clozapine may be used as the second compound in the combination aspect of this invention.

Any aldose reductase inhibitor may be used as the second compound in the combination aspect of this invention. The term aldose reductase inhibitor refers to a compound which inhibits the bioconversion of glucose to sorbitol catalyzed by the enzyme aldose reductase. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (J Malone, Diabetes, 29:861-864, 1980, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A variety of aldose reductase inhibitors are described and referenced below; however other aldose reductase inhibitors will be known to those skilled in the art. Examples of aldose reductase inhibitors useful in the compositions and methods of this invention include, for example, zopolrestat, and other such compounds as disclosed and described in PCT/IB99/00206, filed 5 February 1999 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference), and assigned to the assignee hereof

Any glycogen phosphorylase inhibitor may be used as the second compound in the combination aspect of this invention. The term glycogen phosphorylase inhibitor refers to any substance or agent or any combination of substances and/or agents which reduces, retards or eliminates the enzymatic action of glycogen phosphorylase The currently known enzymatic action of glycogen phosphorylase is

the degradation of glycogen by catalysis of the reversible reaction of a glycogen macromolecule and inorganic phosphate to glucose-1-phosphate and a glycogen macromolecule which is one glucosyl residue shorter than the original glycogen macromolecule (forward direction of glycogenolysis). Such actions are readily determined by those skilled in the art according to standard assays (e.g., as described in PCT/IB99/00206, filed 5 February 1999). A variety of these compounds are described in the following published international patent applications. WO 96/39384, published 12 December 1996, and WO 96/39385, published 12 December 1996; and in the following filed international patent application: PCT/IB99/00206, filed 5 February 1999; the disclosures of all of these applications are hereby incorporated by reference herein.

Any sorbitol dehydrogenase inhibitor may be used as the second compound in the combination aspect of this invention The term sorbitol dehydrogenase inhibitor refers to a compound which inhibits the enzyme sorbitol dehydrogenase, which catalyzes the oxidation of sorbitol to fructose. Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (as described in U.S. Patent No. 5,728,704 and references cited therein). A variety of these compounds are described and referenced below; however other sorbitol dehydrogenase inhibitors will be known to those skilled in the art. U.S. Pat. No. 5,728,704 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses substituted pyrimidines which inhibit sorbitol dehydrogenase, lower fructose levels, and/or treat or prevent diabetic complications, such as diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic microangiopathy and diabetic macroangiopathy

Any known, commercially marketed antidiabetic compound may be used as the second compound in the combination aspect of this invention. A variety of such compounds are described and referenced below; however other such compounds will be known to those skilled in the art. Examples of such compounds useful in the compositions and methods of this invention include, for example, insulin, metformin troglitazone (REZULIN®) and sulfonylureas, such as glipazide (GLUCOTROL®), glyburide (GLYNASE®, MICRONASE®) and chlorpropamide (DIABINASE®).

Any β-adrenergic agonist may be used as the second compound in the combination aspect of this invention β-Adrenergic agents have been categorized

into $\beta_1$, $\beta_2$, and $\beta_3$ subtypes. Agonists of β-receptors promote the activation of adenyl cyclase Activation of $\beta_1$ receptors invokes increases in heart rate Activation of $\beta_2$ receptors induces relaxation of smooth muscle tissue which produces a drop in blood pressure and the onset of skeletal muscle tremors. Activation of $\beta_3$ receptors is known to stimulate lipolysis, which is the breakdown of adipose tissue triglycerides to glycerol and fatty acids Activation of $\beta_3$ receptors also stimulates the metabolic rate, thereby increasing energy expenditure. Accordingly, activation of $\beta_3$ receptors promotes the loss of fat mass. Compounds that stimulate β receptors are therefore useful as anti-obesity agents. Compounds which are $\beta_3$-receptors agonists have hypoglycemic and/or anti-diabetic activity Such activity is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (International Patent Application, Publication No. WO 96/35671). Several compounds are described and referenced below; however, other β-adrenergic agonists will be known to those skilled in the art. International Patent Application, Publication No. WO 96/35671 (the disclosure of which is incorporated herein by reference) discloses compounds, such as substituted aminopyridines, which are β-adrenergic agonists. International Patent Application, Publication No. 93/16189 (the disclosure of which is incorporated herein by reference) discloses the use of selective $\beta_3$ receptor agonists in combination with compounds which modify eating behavior for the treatment of obesity

Any thyromimetic antiobesity agent may be used as the second compound in the combination aspect of this invention These compounds are tissue selective thyroid hormone agonists. These compounds are able to induce weight loss by mechanisms other than appetite suppression, e.g , through stimulation of the metabolic rate in peripheral tissue, which, in turn, produces weight loss. Such metabolic effect is readily measured by those skilled in the art according to standard assays. A variety of these compounds are described and referenced below; however other thyromimetic antiobesity agents will be known to those skilled in the art. It is well known to one of ordinary skill in the art that selectivity of thermogenic effect is an important requirement for a useful therapeutic agent in the treatment of for example, obesity and related conditions.

Any eating behavior modifying compound may be used as the second compound of this invention. Compounds which modify eating behavior include

60134030 "0430099

anorectic agents, which are compounds which diminish the appetite. Such classes of anorectic agents are well known to one of ordinary skill in the art. A variety of these compounds are described in and referenced below; however, other anorectic agents will be known to those skilled in the art. Also, the following are antiobesity agents: phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a Neuropeptide Y (hereinafter also referred to as "NPY") antagonist, a cholecystokinin-A (hereinafter referred to as CCK-A) agonist, a monoamine reuptake inhibitor (such as sibutramine), a sympathomimetic agent, a serotoninergic agent (such as dexfenfluramine or fenfluramine), a dopamine agonist (such as bromocriptine), a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a melanocyte-stimulating hormone analog, a cannabinoid receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, the OB protein (hereinafter referred to as "leptin"), a leptin analog, a galanin antagonist or a GI lipase inhibitor or decreaser (such as orlistat). Other antiobesity agents include phosphatase 1B inhibitors, bombesin agonists, dehydroepiandrosterone or analogs thereof, glucocorticoid receptor modulators, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists or glucagon-like peptide-1 (insulinotropin) agonists. A particularly preferred monoamine reuptake inhibitor is sibutramine, which can be prepared as disclosed in U S Patent No. 4,929,629, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Preferred serotoninergic agents include fenfluramine and dexfenfluramine, which can be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 3,198,834, the disclosure of which is incorporated herein by reference. A particularly preferred dopamine agonist is bromocriptine, which can be prepared as disclosed in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888, the disclosures of which are incorporated herein by reference Another preferred anorectic agent is phentermine, which can be prepared as disclosed in U.S. Patent No. 2,408,345, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Any NPY receptor antagonist may be used as the second component in the combination aspect of this invention. The term NPY receptor antagonist refers to compounds which interact with NPY receptors and inhibit the activity of neuropeptide Y at those receptors and thus are useful in treating disorders associated with neuropeptide Y, such as feeding disorders, including obesity Such inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (such as those described in International Patent Application, Publication No WO 99/07703).

60130.0430 * 60130.0430

In addition, the compounds described and referenced below are NPY receptor antagonists; however, other NPY receptor antagonists will also be known to those skilled in the art. International Patent Application, Publication No. WO 99/07703 (the disclosure of which is hereby incorporated by reference) discloses certain 4-aminopyrrole (3,2-d) pyrimidines as neuropeptide Y receptor antagonists. International patent application, Publication No. WO 96/14307, published 17 May 1996, International patent application Publication No WO 96/40660, published 19 December 1996, International patent application, Publication No. WO 98/03492, International patent application, Publication No. WO 98/03494, International patent application, Publication No WO 98/03493, International patent application, Publication No. WO 96/14307, published 17 May 1996; International patent application, Publication No WO 96/40660, published 19 December 1996; (the disclosures of which are hereby incorporated by reference) disclose additional compounds, such as substituted benzylamine derivatives, which are useful as neuropeptide Y specific ligands.

In combination therapy treatment, both the compounds of this invention and the other drug therapies are administered to mammals (e.g., humans, male or female) by conventional methods. As recognized by those skilled in the art, the therapeutically effective amounts of the compounds of this invention and the other drug therapies to be administered to a patient in combination therapy treatment will depend upon a number of factors, including, without limitation, the biological activity desired, the condition of the patient, and tolerance for the drug

For example, the second compound of this invention, when administered to a mammal, is dosed at a range between about 0.01 to about 50 mg/kg/day body weight, preferably about 0.1 mg/kg/day to about 10 mg/kg/day body weight, administered singly or as a divided dose Particularly, when the second compound of this invention is (1) sibutramine, the dosage of sibutramine is about 0 01 mg/kg/day to about 30 mg/kg/day body weight, preferably about 0.1 mg/kg/day to about 1 mg/kg/day body weight; (2) dexfenfluramine, the dosage of dexfenfluramine is about 0.01 mg/kg/day to about 30 mg/kg/day body weight, preferably about 0.1 mg/kg/day to about 1 mg/kg/day body weight; (3) bromocriptine, the dosage of bromocriptine is about 0.01 to about 10 mg/kg/day body weight, preferably 0 1 mg/kg/day to about 10 mg/kg/day body weight; (4) phentermine, the dosage of phentermine is about 0.01

60132130 .040099

mg/kg/day to about 10 mg/kg/day, preferably about 0.1 mg/kg/day to about 1 mg/kg/day body weight. Also, for example, as noted above, an amount of an aldose reductase inhibitor that is effective for the activities of this invention may be used as the second compound of this invention. Typically, an effective dosage for aldose reductase inhibitors for this invention is in the range of about 0 1 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day in single or divided doses, preferably about 0 1 mg/kg/day to about 20 mg/kg/day in single or divided doses.

As noted above, the compounds, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be combined in a mixture with a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent to provide pharmaceutical compositions useful for treating the biological conditions or disorders noted herein in mammalian, and more preferably, in human, patients. The particular carrier, vehicle or diluent employed in these pharmaceutical compositions may take a wide variety of forms depending upon the type of administration desired, for example, intravenous, oral, topical, suppository or parenteral Also, the compounds, isomers, prodrugs and salts thereof of this invention can be administered individually or together in any conventional dosage form, such as an oral, parenteral, rectal or transdermal dosage form

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like. Tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules, preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof of this invention can be combined with various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as

0213130 04309

such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof

Due to their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage form for the pharmaceutical compositions of the present invention.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e g ,topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared

For topical administration, the compounds of the present invention may be formulated using bland, moisturizing bases, such as ointments or creams. Examples of suitable ointment bases are petrolatum, petrolatum plus volatile silicones, lanolin, and water in oil emulsions.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

The pharmaceutical compositions and compounds, isomers, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts thereof of the present invention will generally be administered in the form of a dosage unit (e.g , tablet, capsule, etc.) at a therapeutically effective amount of such compound, prodrug or salt thereof from about 0.1 µg/kg of body weight to about 500 mg/kg of body weight, more particularly from about 1 µg/kg to about 250 mg/kg, and most particularly from about 2 µg/kg to about 100 mg/kg More preferably, a compound of the present invention will be

501321130 0430

administered at an amount of about 0.1 mg/kg to about 500 mg/kg of body weight, and most preferably from about 0.1 mg/kg to about 50 mg/kg of body weight. As recognized by those skilled in the art, the particular quantity of pharmaceutical composition according to the present invention administered to a patient will depend upon a number of factors, including, without limitation, the biological activity desired, the condition of the patient, and tolerance for the drug

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions. a compound of formula I an isomer thereof, a prodrug thereof or a salt of such compound, isomer or prodrug and a second compound as described above. The kit comprises a container, such as a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like) Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

6012230 "0430992

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ..etc... Second Week, Monday, Tuesday, .." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day Also, a daily dose of formula I compound (or an isomer, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof) can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages etc. useful for non-human animals. The administration of compounds of this invention can be effected orally or non-orally, for example by injection. An amount of a compound of formula I, an isomer, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered such that a therapeutically effective dose is received, generally a daily dose which, when administered orally to an animal is usually between 0.01 and 500 mg/kg of body weight, preferably between 0.1 and 50 mg/kg of body weight. Conveniently, the medication can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the agent is ingested with the daily water supply The agent can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water soluble salt). Conveniently, the active ingredient can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate.

60123130.040399

A premix or concentrate of therapeutic agent in a carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed The carrier facilitates uniform distribution of the active materials in the finished feed with which the premix is blended It is important that the compound be thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the agent may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier It will be appreciated that the proportions of active material in the concentrate are capable of wide variation since the amount of agent in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of therapeutic agent.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements which are suitable for direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound according to the invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender, to ensure homogeneity

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the active material across the top of the dressed feed

The present invention has several advantageous veterinary features. For the pet owner or veterinarian who wishes to increase leanness and trim unwanted fat from pet animals, the present invention provides the means by which this can be accomplished. For poultry and swine raisers, using the method of the present invention yields leaner animals which command higher prices from the meat industry

Drinking water and feed effective for increasing lean meat deposition and for improving lean meat to fat ratio are generally prepared by mixing a compound of the

0013210 "0430099

invention with a sufficient amount of animal feed to provide from about $10^{-3}$ to 500 ppm of the compound in the feed or water

The preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feed generally contain from 1 to 400 grams of active ingredient per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to 300 grams per ton of feed

The preferred feed of domestic pets, such as cats and dogs, usually contain about 1 to 400 grams and preferably 10 to 400 grams of active ingredient per ton of feed.

For parenteral administration in animals, the compounds of the present invention may be prepared in the form of a paste or a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal in which increase in lean meat deposition and improvement in lean mean to fat ratio is sought.

In general, parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a compound of the present invention to provide the animal with 0.01 to 500 mg/kg/day of body weight of the active ingredient. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic pets is in the range of from 0.1 to 50 mg/kg/day of body weight of active ingredient.

Paste formulations can be prepared by dispersing the active compound in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil or the like.

Pellets containing an effective amount of a compound of the present invention can be prepared by admixing a compound of the present invention with a diluent such as carbowax, carnuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting process.

It is, of course, recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level which will provide the increase in lean meat deposition and improvement in lean meat to fat ratio desired Moreover, it has been found that implants may also be made periodically during the animal treatment period in order to maintain the proper drug level in the animal's body

The activity of the compounds of the present invention are demonstrated by one or more of the assays described below

The following is a description of an assay for the identification of glucocorticoid receptor antagonists/agonists. HeLa cells containing endogenous human glucocorticoid receptors are transfected with a 3xGRE-luciferase plasmid

0013210 .04309

generated by standard procedures and a plasmid conferring neomycin resistance. Novel glucocorticoid responsive cell lines are generated and characterized One such cell line designated HeLa-GRE9 is used for determining the activity of compounds at the glucocorticoid receptor Cells are maintained in charcoal-stripped serum and transferred to 96-well microtiter plates one day prior to treatment with various concentrations ($10^{-12}$ to $10^{-5}$) of test compounds in the absence and presence of known glucocorticoid receptor agonists (i e., dexamethasone, hydrocortisone) for up to 24 hours. Treatments are performed in triplicate. Cell lysates are prepared and luciferase activity is determined using a luminometer Agonist activity is assessed by comparing the luciferase activity from cells treated with test compound to cells treated with the agonist dexamethasone. Antagonist activity is assessed by comparing the luciferase activity of an $EC_{50}$ concentration of dexamethasone in the absence and presence of test compound The $EC_{50}$ (concentration that produced 50% of the maximal response) for dexamethasone is calculated from dose response curves.

The following is a description of an assay for determining the competitive inhibition binding of the Human Type II Glucocorticoid receptor expressed in Sf9 cells:

Binding protocol Compounds are tested in a binding displacement assay using human glucocorticoid receptor expressed in Sf9 cells with $^3$H-dexamethasone as the ligand. Human glucorticoid receptor is expressed in Sf9 cells as described in Mol. Endocrinology 4. 209, 1990 Pellets containing Sf9 cells expressing the human GR receptor from 1L vats are lysed with 40 ul of 20mM AEBSF stock (Calbiochem, LaJolla, CA) containing 50 mg/ml leupeptin and 40 ml of homogenization buffer is added The assay is carried out in 96-well polypropylene plates in a final volume of 130 ul containing 200 ug Sf9 lysate protein, 6.9 nM $^3$H-dexamethasone (Amersham, Arlington Heights, IL) in presence of test compounds, test compound vehicle (for total counts) or excess dexamethasone (7 uM non-radioactive, to determine non-specific binding) in an appropriate volume of assay buffer All compounds are tested at 6 concentrations in duplicate (concentration range 0.1-30 nM or 3-1000 nM) Test compounds are diluted from a 25 mM stock in 100% DMSO with 70%EtOH and added in a volume of 2 µl. Once all additions are made the plates are shaken, sealed with sealing tape and incubated at 4 °C overnight.

After the overnight incubation, unbound counts are removed with dextran coated charcoal as follows: 75 µl of dextran coated charcoal (5.0 g activated

6013213D *04309

charcoal, 0.5 g dextran adjusted to volume of 100 ml with assay buffer) is added plates are shaken and incubated for five minutes at 4 °C. Plates are then centrifuged in a refrigerated benchtop centrifuge at top speed for 15 minutes. 100 µl of the supernatant from each well is placed into a 96-well PET plate with 200 µl of scintillation cocktail and counted on a beta counter (1450 MicroBetaTrilux, from Wallac, Turku, Finland).

Data analysis After subtracting non-specific binding, counts bound are expressed as % of total counts. The concentration response for test compounds are fitted to a sigmoidal curve to determine the IC50 (concentration of compound that displaces 50% of the bound counts).

Reagents: Assay Buffer 2.0 ml 1M Tris, 0.2 ml 0.5mM EDTA, 77 1 mg DTT, 0.243 g sodium molybdate in a volume of 100 ml water; Homogenization buffer 2.0 ml 0.5 M $K_2HPO_4$ (pH 7 6), 20 µl 0.5 M EDTA ( pH 8.0), 77 1 mg DTT 0 486 g sodium molybdate in a volume of 100 ml water

The following is a description of an assay for determining receptor selectivity T47D cells from ATCC containing endogenous human progesterone and mineralocorticoid receptors are transiently transfected with a 3xGRE-luciferase using Lipofectamine Plus (GIBCO-DRL, Gaithersburg, MD). Twenty-four hours post-transfection cells are maintained in charcoal-stripped serum and transferred to 96-well microtiter plates. The next day cells are treated with various concentrations ($10^{-12}$ to $10^{-6}$) of test compounds in the absence and presence of a known progesterone receptor agonist (progesterone) and a known mineralocorticoid receptor agonist (aldosterone) for up to 24 hours. Treatments are performed in triplicate. Cell lysates are prepared and luciferase activity is determined using a luminometer Agonist activity is assessed by comparing the luciferase activity from cells treated with compound alone to cells treated with either the agonist progesterone or aldosterone. Antagonist activity is assessed by comparing the luciferase activity of an $EC_{50}$ concentration of progesterone or aldosterone in the absence and presence of compound The $EC_{50}$ (concentration that produced 50% of maximal response) for progesterone and aldosterone is calculated from dose response curves.

The following is a description of an assay for determining anti-diabetes and anti-obesity activity The obese, diabetic ob/ob mouse is used to assess the anti-diabetes and anti-obesity activity of the compounds. Six to 10 week old ob/ob male

6013213D .04309 9

mice (Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) are dosed with test compound for 2 to 10 days. Plasma glucose levels are determined by measuring glucose from samples obtained by orbital bleeding. Glucose is quantitated using an Abbott Autoanalyzer (Abbott, Inc., Abbott Park, IL). Food intake is monitored on a daily basis by differential weighing

The following is a description of an assay for determining the ability of a compound to inhibit glucocorticoid agonist induction of liver tyrosine amino transferase (TAT) activity in conscious rats:

Animals. Male Sprague Dawley rats (from Charles River, Wilmington MA) (adrenal-intact or adrenalectomized at least one week prior to the screen) b.w 90g are used The rats are housed under standard conditions for 7-10d prior to use in the screen.

Experimental protocol. Rats (usually 3 per treatment group) are dosed with test compound, vehicle or positive control (Ru486) either i.p., p.o., s.c. or i.v (tail vein). The dosing vehicle for the test compounds is typically one of the following: 100% PEG 400, 0.25% methyl cellulose in water, 70% ethanol or 0.1 N HCl and the compounds are tested at doses ranging from 10 to 125 mg/kg. The compounds are dosed in a volume of 1.0 ml/ 100 g body weight (for p.o.) or 0.1 ml/100g body weight for other routes of administration Ten minutes after the administration of the test compound, the rats are injected with dexamethasone (0.03 mg/kg i.p. in a volume of 0.1 ml/ 100g) or vehicle. To prepare the dexamethasone dosing solution, dexamethasone (from Sigma, St. Louis, MO) is dissolved in 100% ethanol and diluted with water (final: 10% ethanol:90% water, vol:vol). Groups treated with vehicle-vehicle, vehicle-dexamethasone, and Ru486-dexamethasone are included in each screen. The compounds are tested vs. dexamethasone only Three hours after the injection of dexamethasone the rats are sacrificed by decapitation. A sample of liver (0.3 g) is excised and placed in 2.7 ml of ice cold buffer and homogenized with a polytron To obtain cytosol the liver homogenate is centrifuged at 105,000g for 60 min and the supernatant is stored at -80 °C until analysis TAT is assayed on 100 ul of a 1:20 dilution of the 105,000g supernatant using the method of Granner and Tomkins (Methods in Enzymology 17A. 633-637, 1970) and a reaction time of 8-10 minutes. TAT activity is expressed as umol product/min/g liver

0132130 .04309

Interpretation: Treatment data are analyzed by using analysis of variance (ANOVA) with protected least significant difference (PLSD) post-hoc analysis. Compounds are considered active in this test if the TAT activity in the group pretreated with compound prior to dexamethasone administration is significantly ($P < 0.05$) decreased relative to the TAT activity in the vehicle-dexamethasone treated group.

The following is a description of an assay for determining the effect of a compound on two typical genes that are upregulated during an inflammatory response. This assay, the glucocorticoid inhibition of IL-1 (interleukin-1) induced MMP-1 (Matrix Metalloproteinase-1) and IL-8 (Interleukin-8) production in human chondrosarcoma cells, is conducted as follows: SW1353 human chondrosarcoma cells (obtained from ATCC) from passage 12 through passage 19 are used in a 96 well format assay. Cells are plated at confluence into 96 well plates in DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) with 10% fetal bovine serum and incubated at 37 °C, 5% $CO_2$. After 24 hours, serum containing media is removed and replaced with 200 ul/well DMEM containing 1 mg/L insulin, 2 g/L lactalbumin hydrosylate, and 0.5 mg/L ascorbic acid and returned to incubation at 37 °C, 5% $CO_2$. The following morning, the serum free media is removed and replaced with 150 ul/well fresh serum free media containing +/- 20 ng/ml IL-1 beta, +/- 5 nM dexamethasone, +/- compound. All conditions are completed in triplicate using only the inner 60 wells of the 96 well plate. Outside surrounding wells of plate contain 200 ul of serum free DMEM. Plates are incubated at 37 °C, 5% $CO_2$. At 24 hours after addition of IL-1, 25 ul of sample from each well is removed under aseptic conditions for IL-8 production analysis. Samples are stored at -20 °C until time of analysis. IL-8 production is assessed using the Quantikine human IL-8 ELISA kit from R&D Systems (D8050) on samples diluted 60-fold in RD5P Calibrator Diluent, following the manufacturer's protocol. The percent of the average IL-1 control is determined for the average of each of the triplicate samples following subtraction of the average signal from untreated cells. $IC_{50}$'s are determined from log linear plots of the percent of control versus the concentration of inhibitor. At 72 hours after IL-1 addition, the remaining media is removed and stored at -20 °C until time of MMP-1 production analysis. MMP-1 production is assessed via the Bio-Trak MMP-1 ELISA kit from

6012130 "0ET2ETD9

Amersham (RPN2610) on 100 ul of neat sample following the manufacturer's protocol.

The percent of the average IL-1 control is determined for the average of each of the triplicate samples following subtraction of the average signal from untreated cells. $IC_{50}$'s are determined from log linear plots of the percent of control versus the concentration of inhibitor Dexamethasone has proven to be a good positive control inhibitor of both IL-8 and MMP1 expression ($IC_{50}$=5nM).

The following compounds of the present invention are preferred

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)];

2-phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-,

EP 1321130 A1

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-,[2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-, (4b*S*,7*S*,8a*R*);

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-,

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-, and

2-phenanthrenecarboxamide, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-N-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(trifluoromethyl)-, (4bS, 7R, 8aR)-.

60132130 .041309

EXAMPLES

Preparation 1 1-Benzyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one

A solution of 51 g (0.289 mol) of 6-methoxy-2-tetralone of formula A-1 wherein D is C, $R_{10}$ is methoxy; $R_{14}$, $R_{15}$ and $R_{16}$ are each H, and 24.2 mL (0.289 mol) of pyrrolidine in 1.5 L of toluene was heated to reflux, over a Dean-Stark trap, overnight. After removal of the azeotroped water, the reaction mixture was cooled to RT, concentrated to an oil, and dissolved in 725 mL of dioxane. To this solution was added 52 mL (0 434 mol) of benzyl bromide and the resulting solution was heated to reflux overnight. Water (100 mL) was added to the solution the resultant mixture was heated to reflux for an additional 2 h. The mixture was cooled to room temperature and poured into a solution of 1 N HCl and extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were washed with $H_2O$ and saturated $NaHCO_3$, then dried over $Na_2SO_4$, filtered, and evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography over $SiO_2$ using 10% EtOAc to 15% EtOAc in hexanes as the gradient eluent to give 65.2 g of the title product of this preparation as a yellow oil (85%). IR (neat) 2937, 1712, 1500 $cm^{-1}$, $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.41-2.59 (m, 3H), 2.76 (dt, 1H, J = 5.4, 15.5), 3.15-3.70 (m, 2H), 3.67 (t, 1H, J = 6 3), 3.77 (s, 3H), 6.67-6 70 (m, 2H), 6 81 (d, 1H, J = 8.1), 6.87-6.89 (m, 2H), 7 13-7 17 (m, 3H); $^{13}C$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 27.44, 38.19, 39 19, 54.13, 55.14, 112.11, 112.98, 126.30, 128.07, 128.26, 129 35, 129.53, 138.05, 138.20, 158.30, 212.41, MS *m/z* 267 $(M+H)^+$

Preparation 2 1(*R*)-Benzyl-6-methoxy-1(*S*)-(3-oxo-butyl)-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one

A solution of 62 g (0.23 mol) of the title product of Preparation 1 and 28 mL, (0.23 mol) of freshly distilled (*S*)-(-)-alpha-methyl benzylamine in 100 mL of toluene was heated to reflux, over a Dean-Stark trap, overnight. After removal of the azeotroped water, the imine solution was cooled to 0 °C and 21 mL (0.26 mol) of freshly distilled methylvinylketone was added dropwise to the solution. The solution was stirred at 0 °C for 30 min then heated to 40 °C overnight. The reaction solution was cooled to 0° C and 17 mL of acetic acid and 14 mL of $H_2O$ were added and the resultant solution was allow to warm to RT for 2 h. The solution was poured into $H_2O$ and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed

6013214.30 • 04309.99

with 1 N HCl, $H_2O$, saturated $NaHCO_3$ then dried over $Na_2SO_4$, filtered, and evaporated to dryness The crude product was purified by chromatography over $SiO_2$ using 15% EtOAc to 35% EtOAc in hexanes as the gradient eluent to give 48 g of the title product of this preparation as a yellow solid. $^1$HNMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 1 38 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (ddd, 1H, J = 2.1, 4.5, 13), 1.97 (broad s, 1H), 2.20 (dt, 1H, J = 4 5, 13), 2.59 (d, 1H, J = 6.6), 3 08 (d, 1H, J = 18) 3.16 (d, 1H, J = 18), 3.33 (dd, 1H, J = 6 6, 18), 3.62 (d 1H, J = 18), 3.72 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, J = 2.5), 6 67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.8), 7.00-7 23 (m, 6H); $^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 27.90, 32.79, 34.40, 38.43, 41.49, 53.51, 55 12, 58 47, 79 06, 112.05, 113.09, 125.37, 127.63 127.69, 130.27, 132.21, 135.45, 138.65, 157.88, 213.49; MS *m/z* 337 $(M+H)^+$, 319 $(M-OH)^+$

Preparation 3 1(*S*)-Benzyl-6-methoxy-1(*R*)-(3-oxo-butyl)-3,4-dihydro-1H-naphthelen-2-one

The title product of this preparation was prepared using a method analogous to Preparation 2, using (*R*)-(+)-alphamethyl benzylamine in the initial imine formation. Starting with 4.64 g 1-benzyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one produced 3.58 g of the title product of this preparation as a yellow solid $^1$HNMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 1.38 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (ddd, 1H, J = 2.1, 4.5, 13), 1 97 (broad s, 1H), 2.20 (dt, 1H, J = 4.5, 13), 2.59 (d 1H, J = 6.6), 3.08 (d 1H, J = 18), 3.16 (d, 1H, J = 16), 3.33 (dd, 1H, J = 6.6, 18), 3.62 (d, 1H, J = 16), 3.72 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, J = 2.5), 6.67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.8), 7.00-7.23 (m, 6H); $^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 27 90, 32.79, 34.40, 38.43, 41.49, 53.51, 55.12, 58.47, 79.06, 112.05, 113.09, 125.37, 127.63, 127.69, 130.27 132.21, 135.45, 138.65, 157.88, 213.49, MS *m/z* 337 $(M+H)^+$, 319 $(M-OH)^+$

Preparation 4 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4a-[(4-isopropylaminophenyl)methyl]-4,4a,9 10-tetrahydro-7-hydroxy-, (*S*)-

To a stirring solution of 200 mg of the title product of Preparation 18 in 0.216 mL of AcOH , 3 mL of acetone and 3 mL of dichloroethane under $N_2$ atmosphere was added 373 mg of $NaBH(OAc)_3$ at RT The reaction mixture was stirred at RT for 2 h, then quenched with $NaHCO_3$ (sat). The mixture was extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 30% EtOAc in hexanes as the

60132130 "0430099

eluant afforded 106 mg of the title product of this preparation as white powder (47%). MS *m/z* 362 $(M+H)^+$

Preparation 5 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-, (4a*S*-*cis*)-

A solution of 255 mg of the title product of Preparation 19 in 0.11 mL of formaldehyde (37% w/w), 255 mg of 5% $Pd(OH)_2/C$ and 10 mL of EtOH was shaken under 50 psi (which is about 3.3 atm.) $H_2$ preasure for 2 days. The mixture was filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 2% EtOAc in hexanes to 40% EtOAc in hexanes as the gradient elutant afforded 133 mg (48%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 450 $(M+H)^+$

Preparation 6 1-Naphthalenepropanoic acid, 1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-oxo-1-(phenylmethyl)-, methyl ester

To a solution of 3.18 g of the title compound of Preparation 1 in 30 mL of anhydrous MeOH was added 31 mL of 0.5 M NaOMe/MeOH at -15 °C under nitrogen atmosphere. This solution was stirred vigorously while 1.5 mL of fresh distilled methyl acrylate was added dropwise at -15 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then allowed to settle for 5 min. The precipitate was collected by filtration and the filter cake was washed with MeOH to yield 2 g (52%) of the title product of this preparation as white solid MS *m/z* 353 $(M+H)^+$

Preparation 7 1-Naphthalenepropanoic acid, 1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-oxo-1-(phenylmethyl)-

A solution of 200 mg of the title product of Preparation 6 and 92 mg of $Na_2CO_3$ in 8 mL of MeOH and 10 mL of water was heated to reflux for 30 min. The mixture was cooled and adjusted to pH around 5 with 1 N HCl solution. NaCl was added to make a saturated solution. The solution was extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. The title product of this preparation was obtained in 98% yield as white solid MS *m/z* 339 $(M+H)^+$

Preparation 8 3*H*-Naphtho[2,1-*b*]pyran-3-one, 1,2,4a,5,6,10b-hexahydro-8-methoxy-10b-(phenylmethyl)-

To a solution of 199 mg of the title product of Preparation 7 in 5 mL of ethanol was added 67 mg of sodium borohydride at 0 °C under $N_2$ atmosphere. The mixture

was then allowed to stirred overnight at room temperature The solution was then acidified to pH 1 with 1 N HCl solution and extracted with EtOAc (X3), dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 35% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 73 mg (37%) of the title product of this preparation as white fluffy powder MS *m/z* 323 $(M+H)^+$

Preparation 9 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)phenyl]-2-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 35.

Preparation 9a Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-acetaldehydro]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirred solution of 4a(2*H*)-phenanthreneacetaldehyde, 2-(1-propynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- (1.5g) in THF were added sequentially 4-dimethylaminopyridine (0 12g), triethylamine (1.8g) and dimethylcarbamyl chloride (1 6g). After 18 h, the heterogeneous mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, the organic layer was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography on silica gel (30-50% ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound of this preparation as a colorless solid, 2.3g.

Preparation 10 Carbamic acid, dimethyl- 4b-[2-hydroxyethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a cooled (-78 °C), stirred solution of the title product of Preparation 9a (2.3 g) in tetrahydrofuran (60 mL) was added a 1 M solution of diisobutylaluminum hydride in cyclohexane (8 mL). After 2.5 h, the reaction was quenched with 0.5 M sodium potassium tartrate and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature The two-phase mixture was extracted with ethyl acetate (3x), the combined extracts washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in

6013214 30 .0423099

vacuo to afford a colorless foam. Flash chromatography on silica gel (50-75% ethyl acetate/hexanes) afforded the title product of this preparation a colorless foam, 1.9 g.

Preparation 11 8-R,Sa-Benzyl-6-ethoxy-3,7,8,8a-tetrahydro-2H-naphthalen-1-one

A solution of 8-R,Sa-benzyl-3,4,8,8a-tetrahydro-2H,7H-naphthalene-1,6-dione (5 0 g), triethylorthoformate (13 mL), p-toluenesulfonic acid (200 mg), ethanol (1.5 mL) in toluene (100 mL) was heated at 80 °C for 1.5 h The reaction solution was cooled, diluted into ethyl ether, washed with 1N NaOH, water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a red oil Filtration (20% ethyl ether/hexanes) through a pad of Florisil® provided the title product of this preparation as a red solid, 5.7 g.

Preparation 12 (cis/trans)-8-R,Sa-Benzyl-6-ethoxy-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-naphthalen-1-one

A solution of the title product of Preparation 11 (2 g) in ethanol (56 mL) was hydrogenated at 1 atm of hydrogen pressure over 2% strontium carbonate (0.2 g) for 4.5 h. After removal of catalyst by filtration and concentration of the filtrate in vacuo, the trans and cis isomers of the title product of this preparation were separated by chromatography on silica gel (0-2% ethyl acetate/hexanes). The cis isomer (0.1 g) eluted first with the trans isomer (1.2 g) predominating.

Preparation 13 (trans)-8-R,Sa-Benzyl-2-bromo-6-ethoxy-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-naphthalen-1-one

To a cooled (0 °C), stirred solution of lithium diisopropyamide (prepared from diisopropylamine (0.17 mL) and n-butyllithium (0.42 mL, 2.5 M in hexanes)) in tetrahydrofuran (9 mL) was added a solution of (trans)-8-R,Sa-benzyl-6-ethoxy-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-2H-naphthalen-1-one (0.25 g) in tetrahydrofuran (4 mL). After 30 min, the solution was cooled to -78 °C and a solution of n-bromosuccinimide (0.2 g) in tetrahydrofuran (9 mL) was added After 1 h, the reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate, extracted with ethyl ether, the organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting oil was purified by flash chromatography on silica gel (0-1% ethyl acetate/hexanes) to afforded the title compound of this preparation as an oil (200

0132130 .04209

mg). The cis-isomer of the title product of Preparation 12 can be analogously reacted

Preparation 14 (trans)-8a-Benzyl-2-bromo-hexahydro-naphthalene-1,6-dione

A solution of the title product of Preparation 13 (0.15 g) in a solution of ethanol (8 mL) containing 2.5% concentrated sulfuric acid and 1% water was stirred for 2 h. The reaction was diluted with ethyl ether, washed with sat. sodium bicarbonate, brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford an oil. Flash chromatography on silica gel (15% ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound of this preparation as a colorless solid, 53 mg. The cis-isomer can be similarly reacted

Preparation 15 (trans)-8-R,Sa-Benzyl-6-ethoxy-1-oxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-naphthalene-2-carbaldehyde

To a cooled (0 °C), stirred solution of the trans isomer of the title product of Preparation 12 (2.1 g) and ethyl formate (2.2 g) in tetrahydrofuran (8 mL) was added potassium t-butoxide (15.6 mL, 1 M in THF). The reaction solution was maintained at 0 °C for 0.5 h and at room temperature for 6 h, quenched with sat. aqueous ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound of this preparation as a red oil, 2.3 g

Preparation 16 Phenol, 4-[4-(chloroethynyl)-4-hydroxy-1-(phenylmethyl)cyclohexyl]-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 8. MS: 342 $(M+1)^+$

Preparation 17 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (4a*S*-*cis*)

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 7 MS. 323 $(M+1)^+$

Preparation 18 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4a-[(4-aminophenyl)methyl]-4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-, (*S*)-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 3. MS. 321 $(M+1)^+$

Preparation 19 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[(3-aminophenyl)methyl]-3,4,4a,9 10 10a-hexahydro-7-hydroxy-, (4a*S*-*cis*)-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Preparation 5. MS. 322 $(M+1)^+$

Preparation 20 Pyridine, 3-[[[(2*R*,4'a*S*,10'a*R*)-3',4',4'a,9',10',10'a-hexahydro-4'a-(phenylmethyl)spiro[oxirane-2,2'(1'H)-phenanthren]-7'-yl]oxy]methyl]-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 76. MS. 413 $(M+1)^+$

Preparation 21 Pyridine, 3-[[[(2*R*,4'a*S*,10'a*R*)-3',4',4'a,9',10'a-hexahydro-4'a-(phenylmethyl)spiro[oxirane-2,2'(1'H)-phenanthren]-7'-yl]oxy]methyl]-2-methyl-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 76. MS: 427 $(M+1)^+$

Preparation 22 Pyridine, 2-[[[(2*R*, 4'a*S*, 10'a*R*)-3',4',4'a,9',10',10'a-hexahydro-4'a-(phenylmethyl)spiro[oxirane-2,2'(1'H)-phenanthren]-7'-yl]oxy]methyl]-

The title compound of this preparation was prepared by procedures analogous to those described below in Example 76 MS: 413 $(M+1)^+$

Example 1 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-methoxy-4a-(phenylmethyl)-, (*S*)-

A solution of 48 g (143 mmol) of the title product of Preparation 2 and 71 mL of 1 M sodium methoxide in 100 mL of methanol was stirred at room temperature for 15 min, then heated to 75 °C for 3 h. The solution was cooled to 0 °C, 8.2 mL of acetic acid was added dropwise, and the solution was concentrated to an oil. The oil was dissolved in EtOAc, washed with saturated $NaHCO_3$ and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and evaporated to dryness. The crude product was purified by chromatography over $SiO_2$ using 15% EtOAc to 35% EtOAc in hexanes as the gradient eluant to give 44 g 2(3*H*)-phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-methoxy-4a-(phenylmethyl)-, (*S*)- as an off-white powder (60% from 1-benzyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one). Recrystallization from EtOAc/hexane afforded 35 g of the title product of this example as a white crystalline solid mp 101-102 °C; IR

6013213D.043099

(neat) 1667, 1500 $cm^{-1}$, $^1$HNMR ($CDCl_3$) 1 83-1 90 (m, 1H), 2.02 (dt, 1H, J = 5.5, 14) 2.27 (dt, 1H J = 4.3, 14) 2.44-2.51 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 3H), 3.14 (d, 1H, J = 13) 3.21 (d, 1H, J = 13), 3.78 (s 3H), 5.96 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 2.6), 6.71 (d, 2H, J = 7 1), 6.77 (dd, 1H, J = 2.6, 8.7), 7 06-7.23 (m, 4H) ); $^{13}$C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 30 71 32.10, 34.62, 36.09, 43.62, 46.36, 55.20, 112.78, 112.84, 125.53, 126.68, 127 96 128 12, 130.08, 133.01, 137 24, 137.28, 157 75, 169 16, 198.81, MS *m/z* 319 $(M+H)^+$ Anal Calcd for $C_{22}H_{22}O_2$. C, 82.99; H, 6 96, N, 0. Found C, 83.21, H, 7 08, N <0 10

Example 2 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-methoxy-4a-(phenylmethyl)-, (*R*)-

The title product of this preparation was prepared using a method analogous to Example 1 Starting with 3.53 g of the title product of Preparation 3 produced 2.78 g of the title product of this example as an off-white powder (51% from 1-benzyl-6-methoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one. Recrystallization from EtOAc/hexane afforded 2.15 g of the title product of this example as a white crystalline solid. All physical constants are the same as reported for the title product of Example 1 Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}O_2$. C, 82.99; H, 6.96, N, 0. Found. C, 83.17, H, 7 13; N, <0.10.

Example 3 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (*S*)-

To a stirring solution of 40 g (0.126 mol) of the title product of Example 1 (which was made by procedures described in Example 1) and 46.5 g (0.126 mol) of tetrabutylammonium iodide in 630 mL of dichloromethane at -78 °C under $N_2$ atmosphere was added 300 mL of 1 M boron trichloride in methylene chloride. The resultant solution was allowed to warm to RT for 1.5 h, then poured into excess ice and stirred rapidly, overnight. The mixture was extracted with dichloromethane, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20%EtOAc to 60%EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 33.3 g of the title product of this example as an off-white powder (87%) $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1.81-2.00 (m, 2H), 2.26 (dt, 1H, J = 4.2, 13) 2.40 (dd, 1H, J = 4.5, 18), 2.53 (ddd, 1H, J = 1 7, 5.6, 14), 2.58-2.80 (m, 3H), 3.20 (d, 1H, J=13), 3.26 (d, 1H, J = 13), 5.92 (s, 1H) 6.45 (d, 1H J = 2.5), 6.67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.5), 6.76 (d, 2H, J = 6 6), 7 05-7 14 (m, 4H); $^{13}$C NMR (100 MHz,

$CD_3OD$) δ 30.22, 32.03, 34 08, 36 04, 43.73, 45 97, 113 76, 113.91, 124.50, 126.25, 127.49, 127 94, 129.84, 131.86, 137.0, 137 71, 155.34, 171 73, 200 33; MS *m/z* 305 $(M+H)^+$

Example 4 — 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (*R*)-

The title product of this example was prepared using a method analogous to Example 3. Starting with 1.8 g of the title product of Example 2 produced 1.3 g of the title product of this example as a white solid (75%). All physical constants are the same as reported for the title product of Example 3.

Example 5 — 2,7-Phenanthrenediol, 2,3,4,4a,9,10-hexahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, (2*R-cis*)- and 2,7-Phenanthrenediol, 2,3,4,4a,9,10-hexahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, (2*S-trans*)-

To a stirring solution of 5 mL of THF saturated with propyne gas at 0 °C was added 4 mL of 0.5 M lithium diisopropylamide in THF and the resultant mixture stirred under nitrogen atomosphere for 20 min. A solution of 50 mg (0 16 mmol) of the title product of Example 3 in 2 mL of THF was added dropwise, and the reaction mixture was warmed to RT and stirred for 16 h. Saturated, aqueous ammonium chloride was added, and the mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 2% acetone in dichloromethane to 4% acetone in dichloromethane with 0.5% triethylamine as the gradient eluant afforded 25 mg (45%) of the first listed title product of this example (higher Rf) and 5 mg (9%) of the second listed title product of this example.

The physical properties of the first listed title product of this example are as follows $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$acetone) δ 1 67 (s, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H + $d_6$acetone), 2.26 (ddd, 1H, J = 2.9, 4.2, 7 0), 2.60-2.78 (m, 3H), 3 01, (d, 1H, J = 13), 3.05 (d, 1H, J =13), 4.30 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.49, (d, 1H, J = 2.6), 6.55 (dd, 1H, J = 2.6, 8.5), 6.67 (d, 1H, J = 8.5), 6 76-6.80 (m, 2H), 7 08-7 13 (m, 3H), 8.06, (s, 1H), $^{13}$C NMR (100 MHz, $d_6$acetone) δ 2.5, 31.4, 33.3, 35 6, 41 8, 46.8, 54 8, 65.8, 77.8, 83.9, 113.1, 114.4, 126.0, 127.4, 127 7, 128 4, 130 6, 134.0, 137.2, 138.7, 141 1, 155.1, MS *m/z* 327 $(M-OH)^+$

6013213D - 04309

The physical properties of the second listed title product of this example are as follows. $^1$H NMR (400 MHz, $d_6$acetone) δ 1 77 (s, 3H), 1 77-2.30 (m, 5H + $d_6$acetone) 2.58-2 78 (m 3H), 2.96, (d 1H J = 13), 3.02 (d, 1H, J =13), 4.06 (s 1H), 5.60 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, J = 2.3), 6.56 (dd, 1H, J = 2.3, 8.3), 6.78-6.82 (m, 3H), 7 10-7 14 (m, 3H), 8.03 (s, 1H); $^{13}$C NMR (100 MHz, $d_6$acetone) δ 2.5, 30.9, 31.6, 35 3 , 41 9, 46.3, 54 6 63.1 76.8, 84.7, 113.1, 114.3, 126.0, 126.7, 127.4, 128 4, 130.5, 134.0, 137 3, 138.7, 142.3, 155 1, MS *m/z* 327 $(M-OH)^+$

Example 6 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a- (phenylmethyl)- (4a*S-trans*)-

Ammonia (1.5 L) was condensed into a round bottom flask at -78 °C equipped with a dry ice reflux condenser at -78 °C and a mechanical stirrer To this flask was added 0 7 g (99 mmol) of lithium wire and the solution turned dark blue. A solution of 10 g (32.8 mmol) of the title product of Example 3 in 400 mL of 1 1 dioxane:ether was added to the mixture slowly in order to keep the reaction a dark blue. As the blue color dissipated, a small amount of lithium wire was added to the mixture to regenerate the blue color The total amount of lithium added to the reaction mixture did not exceed 3.5 g (495 mmol). After the complete addition of 10 g of the title product of Example 3, the reaction was stirred an additional 30 min, then 14 g of solid ammonium chloride was added and immediate dissipation of the blue color was observed $H_2O$ was added to the mixture and it was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography over $SiO_2$ using 15% EtOAc to 20% EtOAc in hexanes as the gradient eluant to afford 8.16 g of the title product of this example as a white solid (81%) $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1.52 (dt, 1H, J = 4.5, 13), 1.64-1 71 (m, 1H), 1 90-2.15 (m, 2H), 2.27 (ddd, 1H, J = 2.5, 3.7, 15), 2.39 (dm, 1H, J = 15), 2.48 (ddd, 1H, J = 2.0, 6.5, 13), 2.72 (t, 1H, J = 14), 2.84 (d, 1H, J = 13), 2.89-3.01 (m, 3H), 3.22 (d, 1H, J = 13), 6.17 (d, 1H, J = 8 5), 6.24 (dd, 1H, J = 2.5, 8.5), 6.53 (d, 1H, J = 2.5), 6.65-6.68 (m, 1H), 7 04-7 13, (m, 3H); $^{13}$C NMR (100 MHz, $CD_3OD$) δ; 27.9, 33.7, 34.8, 36.0, 37.6, 39.4, 43.6, 44 0, 111.3, 114 6, 125 7, 127 0, 127.9, 130.5, 133.4, 136 8, 138.0, 155.1, 212.7, MS *m/z* 307 $(M+H)^+$

Example 7 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9 10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a- (phenylmethyl)-, (4a*S-cis*)-

To a solution of 1 g (3 6 mmol) of the title product of Example 3 in 75 mL of ethanol and 0.27 mL of 2M KOH was added 0.15 g of 10% Pd/C. The reaction mixture was shaken under 45 p.s.i. (which is about 3 atm) of $H_2$ gas for 4 h. Acetic acid (0 035 mL) was added then the mixture was filtered through Celite®, washing the Celite® with ethanol and then the ethanol was removed under reduced pressure. The resultant residue was partitioned between EtOAc and sat. $NaHCO_3$, extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography over $SiO_2$ using 25% EtOAc in hexanes as the eluant to afford 947 mg of the title product of this example as a white solid (86%). $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1.52-1.60 (m, 1H), 1.87 (ddd, 1H, J = 4.8, 11, 14), 2.00-2.35 (m, 6H), 2.39 (dt, 1H, J = 5.2, 14), 2.69-2.92 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, J = 13), 3.00 (d, 1H, J = 13), 6.56-6 58 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 3H), 7 13-7 15, (m, 3H); $^{13}C$ NMR (100 MHz, $CD_3OD$) δ 23.7, 25.3, 34.7, 37.2, 39.6, 40.3, 42.8, 47 7, 113.1, 115 1, 127.3, 128.0, 130.5, 137.2, 137.8, 155.2, 213.9; MS *m/z* 307 $(M+H)^+$

Example 8 — 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- and 2,7-Phenanthrenediol,2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-

To a stirring solution of 95 mg of cis-dichloroethylene (0.98 mM) in 5 mL of THF at 0 °C was added 2.5 mL of 0 5 M lithium diisopropylamide in THF and the resultant mixture was allowed to warm to RT for 30 min under nitrogen atomosphere. A solution of 30 mg (0.098 mmol) of the title product of Example 6 in 0 65 mL of THF was added dropwise, and the reaction mixture was stirred an additional 2 h. Saturated, aqueous ammonium chloride was added, and the mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Initial purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 30 mg of a light brown solid Further purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 2% acetone in dichloromethane to 4% acetone in dichloromethane as a gradient eluant afforded 20 mg (56%) of the first listed title product of this example (higher Rf) and 7 0 mg (19%) of the second listed title product of this example (lower Rf) as white solids. The physical characteristics of the first listed title product of this example are as follows mp 230-232 °C (decomp ), $^1H$

0132130.0430

NMR (300 MHz, $CD_3OD$) δ 1 40 (mt, 1H, J = 14), 1 64-1 70.(m, 1H), 1 80-2.13 (m, 7H), 2.59 (d, 1H J = 13), 2.93-2.97 (m, 3H), 6.13 (d, 1H, J = 8.5), 6.25 (dd, 1H, J = 2.6, 8.5), 6.54-6.57 (m, 3H), 7 00-7 07 (m, 3H); $^{13}C$ NMR (75 MHz, $CD_3OD$) δ 25.5, 28.7, 31.8, 37.2, 40.52, 41 71, 43.43, 63.1, 70.7, 74.1, 112.4, 116.1, 126.8, 128.3, 138.9, 132.1, 136.2, 138.3,139.5, 156.3, MS *m/z* 366 $(M+H)^+$, 349 $(M-OH)^+$

The physical characteristics of the second listed title product of this example are as follows: mp 216-219 °C (decomp ) $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1.47 (mt, 1H, J =14), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.08 (mt, 1H, J = 13), 2.23 (dt, 1H, J = 3.8, 14), 2.59 (d, 1H, J = 13), 2.82-2 93 (m) and 2.95 (d, 1H, J = 13), 6.08 (d, 1H, J = 8.8), 6.20 (dd, 1H, J = 2.2, 8.8), 6.50 (d, 1H, J = 2.2), 6 54-6.56 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 3H); $^{13}C$ NMR (75 MHz, $CD_3OD$) δ 25.4,28.8, 28.9, 36.0, 36.7, 40.4, 42.5, 65 1, 67.3, 75.9, 112.3, 116.1, 126 8, 128.2, 128.8, 132.2, 136.3, 138.3, 139 7, 156.2; MS *m/z* 366 $(M+H)^+$, 349 $(M-OH)^+$

Example 9 — 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- and 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-

To a stirring solution of 183 mL of THF saturated with propyne gas at 0 °C was added 143 mL of 1 M lithium diisopropylamide in THF and the resultant mixture was stirred under nitrogen atomosphere for 20 min. A solution of 7.3 g (23.8 mmol) of the title product of Example 6 in 250 mL of THF was added dropwise, and the reaction mixture was warmed to RT and stirred overnight. Saturated, aqueous ammonium chloride was added, and the mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 2% acetone in dichloromethane to 4% acetone as the eluant afforded 4.0 g (49 %) of the first listed title product of this example (higher Rf) and 2.4 g (29 %) of the second listed title product of this example as white solids.

Physical characteristics of the first listed title product of this example are as follows. mp 227-229 °C (decomp.), $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1.42 (mt, 1H, J = 14), 1 61.(ddd, 1H, J = 3.4, 4.1, 8.8), 1 72 (s, 3H), 1 73-1.82 (m, 2H), 1.84-2.10 (m, 5H), 2.55 (d, 1H J = 13), 2.83-2.93 (m) and 2.94 (d, 3H, J = 13), 6 10 (d, 1H, J = 8.3), 6 23 (dd, 1H, J = 2.5, 8.4), 6 52-6 55 (m, 3H), 7.00-7 05 (m, 3H), $^{13}C$ NMR (62

0132130 .04309

MHz, $CD_3OD$) δ 2.5, 24 1, 27.3, 30.5, 35 8, 36 1, 39 1, 40.2, 42.4, 68.9, 79.5, 82.3, 110 9, 114.7, 125.4, 126.8, 127.5, 130.7, 135.1, 136 9, 138.3, 154.8, MS *m/z* 346 $(M+H)^+$, 329 $(M-OH)^+$

Physical characterstics of the second listed title product of this example are as follows: mp 222-223 °C (decomp.); $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 1.46 (mt, 1H, J = 14), 1.54-1.60 (m, 1H), 1 83 (s) overlap with 1 75-1.94 (m, 8H), 2.08 (mt, 1H, J = 13), 2.20 (dt, 1H, J = 4, 14), 2.57 (d, 1H, J = 13), 2.88 (t, 2H, J = 8.7), 2.94 (d, 1H, J = 13), 6 08 (d, 1H, J = 8.3), 6.20 (dd, 1H, J = 2.4, 8.3), 6.50 (d, 1H, J = 2.4), 6.53-6.56 (m, 2H), 7 01-7 06 (m, 3H); $^{13}C$ NMR (62 MHz, $CD_3OD$) δ 1 7 24.1, 27.4, 27.6, 35.0, 35.2, 36.4, 39 0, 41 6, 65.5, 76 9, 84.5, 110.8, 114.6, 125.3, 126.8, 127.4, 130.7, 135 0, 136.9, 138.4, 154 7, MS *m/z* 346 $(M+H)^+$, 329 $(M-OH)^+$

Example 10 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A mixture of 975 mg of the first listed title product of Example 9, 195 mg of 10 % Pd/C, and 100 mg $K_2CO_3$ in MeOH was shaken under 40 p.s.i. (which is about 2.6 atm) of $H_2$ gas for 16 h. The mixture was filtered through Celite® and concentrated to afford 945 mg of the title product of this example as a white solid MS. 368 $(M+18)^+$

Example 11 Pentanal, 5-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 157 mg of the title compound of Example 314, below, in 4 8 mL of dioxane and 1.2 mL of $H_2O$ was added 72 mg of 4-methylmorpholine-N-oxide, 0 003 mL of pyridine, and 0.18 mL of 2.5 wt. % $OsO_4$ in *t*-butanol and the reaction mixture was stirred for 4 h. To this mixture was added 776 mg of $NaIO_4$ and the resultant mixture was stirred overnight. The reaction mixture was poured into $H_2O$ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 25 % EtOAc in hexanes to 10 % EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 141 mg of the title product of this example as colorless oil. MS. 417 $(M-17)^+$

Example 12 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahydro-7-[[5-(4-morpholinyl)pentyl]oxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a stirring solution of 34.6 mg of the title product of Example 11 in 1 mL of AcOH was added 0 014 mL of morpholine and 109 mg of $Na_2SO_4$ and the resultant mixture was stirred for 15 min To this mixture was added 24 mg of $NaHB(OAc)_3$ and the resultant mixture was stirred for 1 5 h The mixture was cooled to 0 °C and sat. $Na_2CO_3$ added until the pH of the mixture was approximately 8 to 9 The reaction mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5 % MeOH in dichloromethane to MeOH as the eluant afforded 26.6 mg of the title product of this example as a white solid. MS. 506 $(M+1)^+$

Example 13 Methanesulfonic acid, trifluoro, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester [4bS-(4bα, 7α, 8aβ)]-

To a stirring solution of 4.14 g of the first listed title compound of Example 9 (which was prepared by procedures described in Example 9), 1.95 mL of 2,6-lutidine, and 292 mg of 4-dimethylaminopyridine in 150 mL of dichloromethane at -40 °C under nitrogen was added 2.6 mL of trifluoromethylsulfonic anhydride. The resultant mixture was stirred for 0.5 h at -40 °C, 0.5 h at 0 °C, then 1.5 h at RT The reaction mixture was poured into 1 N HCL and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water, sat. $NaHCO_3$, and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 15% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexane as the gradient eluant afforded 4.4 g (77%) of the title product of this example as a white solid. $^1H$ NMR (400 MHz, $C_6D_6$) δ 6 07 (d, 1H, J = 8.4), 6.63 (d, 1H, J = 2.5).

Example 14 2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, methyl ester, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

A mixture of 1 18 g of the title product of Example 13, 0.27 g of 1,3-bis(diphenylphosphino)-propanol, 2.54 mL of triethylamine, and 0.1 g of palladium acetate in 40 mL of 1 1 DMF / MeOH was shaken under 60 p.s i. (which is about 4

6013213O "0430099

atm) carbon monoxide at 70 °C for 4 h. The reaction mixture was concentrated to remove MeOH The mixture was poured into 1 1 hexane / EtOAc, washed with 50 % brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 23 % EtOAc in hexanes to 28 % EtOAc in hexane as the gradient eluant afforded 0.79 g (82 %) of the title product of this example as a white solid MS. 371 $(M-17)^+$

Example 15 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

A stirring mixture of 1 0 g of the title product of Example 13, 0.4 g of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), and 0 17 g of zinc(II)cyanide in 9.5 mL of 1-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) under nitrogen was heated to 90 °C for 4 h. The reaction mixture was poured into sat. $NaHCO_3$, filtered through Celite®, and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes to 30 % EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 0.64 g (86 %) of the title product of this example as a white solid. MS: 338 $(M-17)^+$

Example 16 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

Nitrogen gas was bubbled through a solution 300 mg of the title product of Example 13, 70 mg of 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene, and 28 mg of palladium acetate in THF for 5 min. Under nitrogen atmosphere, the solution was cooled to -78 °C and 3.78 mL of 0 5 M bromo-2-pyridyl zinc in THF was added. The solution was warmed to RT then heated to 70 °C overnight. After cooling to RT, sat. $NH_4Cl$ was added and the resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 173 mg (67 %) of the title product of this example as a white solid MS. 408 $(M+1)^+$

Example 17 2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 170 mg of the title product of Example 14 in 4 mL of THF was added 0.26 mL of 2 N KOH and the resultant solution was heated to reflux for 3 days. An additional 0 75 mL of 2 N KOH was added and the mixture was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to RT, diluted with a small amount of water, and washed with diethyl ether The aqueous layer was acidified with 2N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness to yield 155 mg of the title product of this example as an off-white solid MS 357 $(M-17)^+$

Example 18 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 1-(3-aminopropyl)imidazole in 1 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 0 1 mL of 2.0 M trimethylaluminum in hexane. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min. then at RT for 1 h To this mixture was added 20 mg of the title compound of Example 14 in 1 mL of dichloromethane. The mixture was heated to reflux for 6 h then removed from the heat and stirred at RT for 3 days. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant afforded 22 mg (88 %) of the title product of this example as a white solid MS. 483 $(M+1)^+$

Example 19 2-Phenanthrenemethanol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-α,α-dimethyl-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 100 mg of the title compound of Example 14 in 2 mL of THF at 0 °C under $N_2$ was added 0 77 mL of 1 M methyl magnesium bromide in butyl ether The mixture was stirred at 0 °C for 2 h warmed to RT and stirred an additional 1 h To the reaction mixture was added 1 2 mL of 1 M methyl magnesium bromide in butyl ether and the resultant mixture was stirred at RT for 1 h. Sat. $NH_4Cl$ was added and the resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$

0013230 "0430995

using 20% EtOAc in hexanes to 30 % EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 80.5 mg of the title product of this example as a white solid. MS: 371 (M-17)$^+$

Example 20 — 2-Phenanthrenemethanol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 50 mg of the title compound of Example 14 in 2 mL of dichoromethane at -78 °C under $N_2$ was added 0.39 mL of 1 M diisobutylaluminum hydride in hexane and the resultant mixture was stirred for 35 min. Methanol (10 drops) was added dropwise to the reaction mixture followed by 2 mL of sat. Rochelle's salt. The mixture was extracted with dichoromethane. The organic layer was washed with $H_2O$ and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. The resultant solid was washed with a small amount of EtOAc to afford 18 mg of the title product of this example as a white solid. MS. 343 (M-17)$^+$

Example 21 — 2-Phenanthrenemethanol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, α-methanesulfonate, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 20 mg of the title product of Example 20 (which was prepared by procedures described in Example 20) in 0.5 mL of THF at 0 °C under $N_2$ was added 0.017 mL of methanesulfonyl chloride and 0.02 mL of diisopropylethylamine. After 3 h, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with $H_2O$ and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to give 18 mg of the title product of this example as a yellow solid. $^1$H NMR (400 MHz, $C_6D_6$) δ 4.79 (s, 2H)

Example 22 — 2-Phenanthrenol, 7-(azidomethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title product of Example 21 (18 mg) and 20 mg of sodium azide in 0.5 mL of DMF were heated to 100 °C under $N_2$ for 3 h The reaction mixture was cooled to RT, diluted with EtOAc, washed with $H_2O$ and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20%

6013213D • 04309

EtOAc in hexanes as the eluant afforded 18 mg of the title product of this example as a white solid IR (neat) 2098 $cm^{-1}$, $^1H$ NMR (400 MHz, $C_6D_6$) δ 4.24 (s, 2H).

Example 23 2-Phenanthrenol, 7-(aminomethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a stirring solution of 18 mg of the title product of Example 22 in 1 mL of 2 1 1 THF MeOH $H_2O$ was added 25 mg of triphenylphosphine and the resultant mixture stirred at RT for 1.5 h The reaction mixture was concentrated to a white residue To this residue was added diethyl ether and the resultant mixture was extracted with 1 N HCl. The aqueous layer was taken to pH greater than 10 by the addition of 15% NaOH, extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 50 % MeOH in dichloromethane with 1 % triethylamine as the gradient eluant afforded 10 mg of the title product of this example as a white solid MS. 360 $(M+1)^+$

Example 24 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(1*H*-tetrazol-5-yl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a stirring solution of 42 mg of the title compound of Example 15 in 1 mL of toluene under $N_2$ was added 4.7 g of dibutyltin oxide and 0.032 mL of trimethylsilylazide The resultant mixture was stirred at 90 °C for 7 days then at RT for 7 additional days The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in MeOH, and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc, washed with sat. $NaHCO_3$, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 10% MeOH in dichloromethane as the eluant afforded 4 mg of the title product of this example as a white solid MS: 399 $(M+1)^+$

Example 25 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methyl-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 168 mg of the title compound of Example 17 (which was prepared by procedures described in Example 17) dichloromethane was added

sequentially 53 mg of N O-dimethylhydroxylamine hydrochloride, 172 mg of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 121 mg of hydroxybenzotriazole hydrate, and 110 mg of 4-dimethylaminopyridine at RT under $N_2$ The resultant mixture was stirred at RT overnight, poured into 2 N HCl, and extracted with EtOAc. The organic layer was washed sequentially with 2 N HCl, $H_2O$, and sat. $NaHCO_3$, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 3% MeOH in dichloromethane as the eluant afforded 134 mg (71%) of the title product of this example as a colorless oil MS. 418 $(M+1)^+$

Example 26 1-Propanone, 1-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 119 mg of the title product of Example 25 in 1.5 mL of THF at -78 °C under $N_2$ was added 0.86 mL of 1 M ethyl magnesium bromide in THF The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, 0 °C for 2 h, then RT for 2 h. The reaction mixture was poured into 5% HCl in EtOH and stirred for 5 min. The resultant mixture was poured into brine, and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 15% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexane as the gradient eluant afforded 49.5 mg (48%) the title product of this example as a white solid. MS. 387 $(M+1)^+$

Example 27 2-Phenanthrenemethanol, α-ethyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 32.3 mg of the title product of Example 26 in 0.8 mL of MeOH was added 3.2 mg of $NaBH_4$ and the resultant mixture stirred at RT for 2 days. An additional 2 mg of $NaBH_4$ was added and the reaction mixture was heated to reflux for 2 h. After cooling to RT, $H_2O$ was added and the mixture concentrated *in vacuo* to remove MeOH. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 15% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 24 mg of the title product of this example as a colorless oil MS: 371 $(M-17)^+$

Example 28 Carbamic acid, [4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]-, 1,1-dimethylethyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

A solution of 124 mg of the title compound of Example 17, 91 mg of diphenylphosphoryl azide, and 0.046 mL of triethylamine in 1mL of *t*-butanol was heated to reflux for 16 h. The solution was concentrated *in vacuo* and the resultant residue was dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with 5% citric acid, $H_2O$, sat. $NaHCO_3$, and brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 30% EtOAc in hexanes to 50% EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 34.1 mg of the title product of this example as a white solid MS. 328 $(M-17)^+$

Example 29 2-Phenanthrenol, 7-amino-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a stirring solution of 20 mg of the title product of Example 28 in 0.5 mL of dichloromethane was added 0.07 mL of trifluoroacetic acid. The solution was stirred at RT for approximately 1.5 h Sat. $NaHCO_3$ was added to the solution. The resultant mixture was extracted with EtOAc, washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 7.5 mg of the title product of this example as a white solid MS 328 $(M+1)^+$

Example 30 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b-(2,3-dihydroxypropyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring suspension of 303 mg of 2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(2-propenyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- in 13.5 mL of dioxane and 3.3 mL of $H_2O$ was added 186 mg of 4-methylmorpholine-N-oxide, 0.008 mL of pyridine, and 0.47 mL of 2.5 wt. % $OsO_4$ in *t*-butanol and the mixture was stirred at RT overnight. To this mixture was added 1 1 sat. $NaHCO_3$ and sat. $NaHSO_3$. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to afforded 292 mg of the title product of this example as a white solid MS. 358 $(M+1)^+$

WO 00/43130 PCT/US00/01321

Example 31 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 90 mg the title product of Example 30 in dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 45 mg of carbonyldiimidazole. The reaction mixture was warmed to RT and stirred for 3 h The mixture was concentrated to dryness and purified by flash chromatography over $SiO_2$ using 3 % MeOH in dichloromethane to 5% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant to afford 46 mg of the title product of this example as a white solid MS: 384 $(M+1)^+$

Example 32 4a(2*H*)-Phenanthreneacetaldehyde, 2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a stirring solution of 1 77 g of the title compound of Example 172, below, in 100 mL of dioxane and 25 mL of $H_2O$ was added 1 11 g of 4-methylmorpholine-N-oxide, 0 045 mL pyridine, and 2.8 mL of 2.5 wt. % $OsO_4$ in t-butanol and the reaction mixture stirred for 6 h. To this mixture was added 12 g of $NaIO_4$ and the resultant mixture was stirred overnight. The reaction mixture was poured into $H_2O$ and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 30% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 1.04 g of the title product of this example as a white solid. $^1H$ NMR (400 MHz, $D_6$-acetone) δ 4.8 (s, 2H).

Example 33 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[2-(1-piperidinyl)ethyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a stirring solution of 100 mg of the title product of Example 32 in 1 5 mL of AcOH was added 0.062 mL of piperidine and 446 mg of $Na_2SO_4$ and the resultant mixture was stirred for 15 min To this mixture was added 100 mg of $NaHB(OAc)_3$ in two portions and the resultant mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was cooled to 0 °C and sat. $Na_2CO_3$ added until the pH of the mixture was approximately 8 to 9. The reaction mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to MeOH as the gradient eluant afforded 95 mg of the title product of this example as a white solid. MS. 388 $(M+1)^+$

60132130 "0H3099

Example 34 4a(2*H*)-Phenanthreneacetaldehyde, 2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-, oxime, [2*R*-[2α,4aα,10aβ]]-

To a stirring solution of 150 mg of the title product of Example 32 in 6 mL of MeOH was added 147 mg of $KHCO_3$ and 141 mg of hydroxylamine hydrochloride. The reaction mixture was heated to reflux for 3 h then cooled to RT and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 8% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant afforded 64 mg of the title product of this example as a white solid. MS: 316 $(M-17)^+$

Example 35 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(3-phenyl-2-propenyl)-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a stirring solution of 410 mg of diethyl benzylphosphonate in 5 mL of THF at -78 °C under $N_2$ was added 0.65 mL of 2.5 M butyl lithium in hexane. The reaction mixture was warmed to 0 °C and stirred for 1 h. To the reaction mixture was added 104 mg of the title product of Example 32 in 2 mL of THF and the mixture was stirred an additional 3.5 h. The reaction mixture was poured into sat. $NH_4Cl$, extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 10 % EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexane as the gradient eluant afforded 60 mg of the title product of this example as a white solid MS. 375 $(M-17)^+$

Example 36 2-Butenoic acid, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a stirring solution of 2.2 g of the title compound of Example 183, below, in 40 mL of THF was added 11 mL of 2 N KOH and the resultant solution was heated to reflux for 4 h The reaction mixture was cooled to RT, diluted with a small amount of water, and washed with diethyl ether The aqueous layer was acidified with 2N HCl and extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness to yield 1 55 g of the title product of this example as an off-white solid $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 5.66 (d, 1H, J = 15), 6.67-6.80 (m, 1H).

Example 37 Pyrrolidine, 1-[4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-oxo-2-butenyl]- [2*R*-

60132130 "04309

[2α,4aα(*E*),10aβ]]- (Formula F-12: $R_2$ is OH, $R_3$ is chloroethynyl, $R_6$ is H, $R_8$ is H, $R_9$ is H, $R_{10}$ is OH, $R_7$, $R_{14}$, $R_{15}$, $R_{16}$ are each H, m is 2, $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together with N are pyrrolidinyl) Refer to Scheme F

To a stirring solution of 168 mg of the title product of Example 36 in dichloromethane was added sequentially 0.67 mL of pyrrolidine, 140 mg of dicyclohexylcarbodiimide, 91 mg of hydroxybenzotriazole hydrate, and 10 mg of 4-dimethylaminopyridine at RT under $N_2$. The resultant mixture was stirred at RT overnight. The mixture was diluted with MeOH, filter through Celite®, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 90% acetonitrile and 10% dichloromethane with 0.5% to 1% $H_2O$ as the gradient eluant afforded 90 mg of the title product of this example as a white solid. MS: 414 $(M+1)^+$

Example 38 4*H*-Benzo[*a*]quinolizin-4-one, 1,2,3,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-11b-(phenylmethyl)-

A solution of 973 mg of 2-(3-hydroxyphenyl)ethylamine hydrobromide and 920 mg of 5-oxo-6-phenyl-hexanoic acid in 3 mL of isopropanol was heated to 210 °C open to the air for 5 h The resultant residue was purified by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 20% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant to afford 774 mg (56%) of the title product of this example as an off-white solid MS. 307 $(M+1)^+$

Example 39 4*H*-Benzo[*a*]quinolizin-4-one, 1,2,3,6,7,11b-hexahydro-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-

To a stirring solution of 770 mg of the title product of Example 38 in DMF was added sequentially 3 mL of 1 M potassium *t*-butoxide in *t*-butanol followed by 0.35 mL of benzyl bromide. The reaction mixture was heated to 60 °C for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and 1 N HCl was added. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 60% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc as the gradient eluant afforded 797 mg (80%) of the title product of this example as an off-white solid. MS. 398 $(M+1)^+$

Example 40 2*H*-Benzo[a]quinolizine-3-carboxylic acid, 1,3,4,6 7,11b-hexahydro-4-oxo-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, methyl ester, (3-*cis*)-

To a stirring solution of 0.61 mL of diisopropylamine in 9 mL of THF at 0 °C under $N_2$ was added 1 75 mL of 2.5 M n-butyl lithium in hexane. The resultant solution was stirred for 10 min. at 0 °C then cooled to -78 °C. To this solution was added 790 mg of the title product of Example 39 in 10 mL of THF dropwise over 30 min. The resultant solution was stirred at -78 °C for 30 min., warmed to 0 °C for 2 h, then cooled to -78 °C. To this solution was added 0.17 mL of methyl chloroformate. The resultant mixture was stirred for 30 min at -78 °C then warmed to RT and stirred for 1 h To the reaction mixture was added 0.42 mL of propyl iodide and the resultant mixture was stirred at 0 °C for 1 h then warmed to RT for 14 h. To the reaction mixture was added an additional 0 5 mL of propyl iodide and the resultant mixture heated to 55 °C for 4 h. The mixture was poured into EtOAc and washed with 1 N HCl, $H_2O$, sat $NaHCO_3$, and brine. The organic solution was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 768 mg (78%) of the title product of this example as an off-white solid MS. 498 $(M+1)^+$

Example 41 2*H*-Benzo[a]quinolizine-3-methanol, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3-*cis*)-

To a stirring solution of 50 mg of the title product of Example 40 in 1 mL of THF was added 3 mL of 1.0 M lithium aluminum hydride in THF The reaction mixture was heated to reflux under $N_2$ overnight. The mixture was cooled to 0 °C and 0 12 mL $H_2O$, 0 12 mL 15% NaOH, and 0.36 mL $H_2O$ was added slowly and sequentially with stirring to the reaction mixture. After 5 min of rapid stirring, the mixture was filtered through Celite® and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 3% MeOH in dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant afforded 36 mg (79%) of the title product of this example as a white solid MS 456 $(M+1)^+$

Example 42 2*H*-Benzo[a]quinolizine-3-methanol, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3-*cis*)-

To a stirring solution of 31 mg of the title product of Example 41 in dichloromethane at -78 °C under $N_2$ was added 0.05 mL of $BBr_3$ and the reaction mixture allowed to warm to RT The reaction mixture was cooled to -78 °C and MeOH was added dropwise to quench the reaction The mixture was concentrated to dryness, dissolved in MeOH and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane with 0 1% triethylamine to 10 % MeOH in dichloromethane with 0.1% triethylamine as the gradient eluant afforded a white solid. This solid was partitioned between EtOAc and sat. $NaHCO_3$. The EtOAc layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to afford 10 mg of the title product of this example as a white solid $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 2.45 (d, 1H, J = 12), 2.66 (d, 1H, J = 12)

Example 43 2*H*-Benzo[a]quinolizine-3-carboxylic acid, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-4-oxo-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, methyl ester, (3-*cis*)-

A mixture of 50 mg of the title product of Example 40, 63 mg of ammonium formate, and 20 mg of 20% palladium hydroxide on carbon in 5 mL of MeOH was heated to reflux for 3 h The mixture was cooled to RT, filtered through Celite®, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 50% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 41 mg of the title product of this example as a white solid MS 408 $(M+1)^+$

Example 44 4*H*-Benzo[a]quinolizin-4-one, 1,2,3,6,7,11b-hexahydro-3-(hydroxymethyl)-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3-*cis*)-

To a stirring solution of 50 mg of the title product of Example 40 in 5 mL of THF under $N_2$ was added 10 mg of lithium borohydride. The resultant mixture was stirred for 2 h at RT then warmed to 40 °C and stirred an additional 2 h. After cooling to RT, sat. ammonium chloride was added and the mixture was extracted with EtOAc. The EtOAc solution was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% EtOAc in hexanes to 80% EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 17 mg of the title product of this example as a white solid MS. 470 $(M+1)^+$

Example 45 2(1*H*)-Phenanthrenone, 7-(acetyloxy)-3,4,4a,9,10 10a-hexahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S-trans*)-

To a stirring solution of 54 mg of the title compound of Example 6 in 2 mL of dichloromethane was added 0 037 mL of triethylamine and 0.015 mL of acetyl chloride and the resultant mixture was stirred overnight. The mixture was poured into 1 N HCl and extracted with dichloromethane The dichloromethane solution was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 55 mg of the title product of this example. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.27 (s, 3H)

Example 46 1*H*-Benz[e]indene-2-carboxylic acid 7-(acetyloxy)-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-9b-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,3aα,9bβ)]-

To a stirring solution of 50 mg of the title product of Example 45 in 1 mL of dichloromethane was added 75 mg of thallium trinitrate • $3H_2O$ under $N_2$ and the mixture stirred overnight. To the reaction mixture was added an additional 75 mg of thallium trinitrate • $3H_2O$ and the mixture was again stirred overnight. The mixture was filtered through Celite® and concentrated to afford the title product of this example as an off-white solid MS. 363 $(M-1)^+$

Example 47 1*H*-Benz[e]indene-2-carboxylic acid, 2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-7-hydroxy-9b-(phenylmethyl)-, methyl ester, [2*R*-(2α,3aα,9bβ)]-

Continuing the procedure began in Example 46, a solution of the title product of Example 46 in methanol and catalytic sulfuric acid was heated to reflux under a soxlet extractor filled with 3 angstroms molecular sieves for 4 h. After cooling to RT, a small amount of solid $NaHCO_3$ was added to the solution, and it was concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 28 mg of the title product of this example. MS: 335 $(M-1)^+$

Example 48 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 50 mg of the title compound of Example 79 below (which was prepared by procedures described in Example 79), 54 mg of 1,2,4-triazole, and 108 mg of potassium carbonate in 4 mL of DMF was heated to 90 °C for 2 h. After cooling to RT, sat. ammonium chloride was added and the resultant mixture was extracted with EtOAc. The EtOAc solution was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane as the eluant afforded 50 mg of the title product of this example as a white solid. MS. 391 $(M+1)^+$

Example 49 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-(2-butenyl)-3,4,4a,5,8,9,10,10a-octahydro-7-methoxy-,[4aS-[4aα(*E*),10aβ]]-

Ammonia (200 mL) was condensed into a round bottom flask at -78 °C equipped with a dry ice reflux condenser at -78 °C and a mechanical stirrer. To this flask was added 80 mL of *t*-butanol followed by lithium wire until the solution turned dark blue. A solution of 5 g of 2(3*H*)-phenanthrenone, 4a-(2-butenyl)-4,4a,9,10-tetrahydro-7-methoxy-, [*S*-(*E*)]- in 80 mL of THF was added to the mixture slowly in order to keep the reaction a dark blue. As the blue color dissipated, a small amount of lithium wire was added to the mixture to regenerate the blue color. The total amount of lithium added to the reaction mixture did not exceed 4 g. After the complete addition of the starting compound the reaction was stirred an additional 40 min, then 100 mL of sat. ammonium chloride was added and immediate dissipation of the blue color was observed. $H_2O$ was added to the mixture and it was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography over $SiO_2$ using 10% EtOAc to 25% EtOAc in hexanes as the gradient eluant to afford 2.0 g of the title product of this example as a white solid. MS. 287 $(M+1)^+$

Example 50 2-Phenanthrenol, 4a-(2-butenyl)-1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a-decahydro-7-methoxy-2-(1-propynyl)-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a stirring solution of 200 mL of THF saturated with propyne gas at 0 °C was added 16.4 mL of 2.5 M n-butyl lithium in hexane and the resultant mixture stirred under nitrogen atomosphere for 20 min. A solution of 1.96 g of the title product of Example 49 in 50 mL of THF was added dropwise, and the reaction mixture was warmed to RT and stirred for 40 min. Saturated, aqueous ammonium

chloride was added, and the mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 10% EtOAc in hexanes to 15% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 879 mg of the title product of this example as a white solid MS 327 $(M+1)^+$

Example 51 2(3*H*)-Phenanthrenone 4b-(2-butenyl)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4a*R*-[4aα,4bβ(*E*),7β,8aα]]- and 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4b-(2-butenyl)-3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-[4bα(*E*),7α,8aβ]]-

Continuing the procedures began in Example 50, to a stirring solution of the title product of Example 50 in 20 mL of THF was added 1 mL of 2 N HCl. After 3 h at RT, sat. $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes to 35% EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 154 mg of the second listed title product of this example as a white solid. MS 313 $(M+1)^+$ Further purification of lower Rf material by flash chromatography over $SiO_2$ using 3% acetone in dichloromethane to 4% acetone in dichloromethane as the gradient eluant afforded 215 mg of the first listed title product of this example as a white solid MS 313 $(M+1)^+$

Example 52 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]methyl]-2-propyl-, 7-methanesulfonate,(4a*S*,10a*S*)-, and 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-

To a stirring solution of 50 mg of 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)- in 0.039 mL of triethylamine and 3 mL of anhydrous THF was added slowly 0.011 mL of $MeSO_2Cl$ at 0 °C under $N_2$ atmosphere. The reaction was allowed to warm to RT for 2 h, then quenched with water The mixture was extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 25% EtOAc in hexanes to 45% EtOAc in hexanes as the gradient eluant afforded 18 mg of the second listed title product of this

WO 01/21130 PCT/US00/24099

example and 35 mg of the first listed title product of this example as white powder MS *m/z* 540 $(M+NH_4)^+$

Example 53 1-Piperazinecarboxamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl] phenyl]-4-methyl-,(4a*S*,10a*R*)-

To a stirring solution of 97 mg of carbamic acid, [4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, 1,1-dimethylethyl ester, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- in 0.078 mL of 1-methylpiperazine and 5 mL of anhydrous THF under $N_2$ atmosphere was added 0.56 mL of 2.5 M n-BuLi and the mixture was heated to 65 °C. After 2 h, the reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat), extracted with EtOAc (X3) washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant afforded 40 mg (40%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 472 $(M-Me)^+$

Example 54 Acetic acid, [4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2-hydroxy-7-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenoxy]-, methyl ester,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 50 mg of 2,7-phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2a,4aa,10ab)]- in 5 mL anhydrous $CH_3CN$, 109.5 mg of $Cs_2CO_3$ and 0.067 mL of methyl bromoacetate was stirred at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by $SiO_2$ preparative TLC using 45% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 20 mg (28%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 489 $(M-17)^+$

Example 55 Acetamide, 2-[4-[[7-(2-amino-2-oxoethoxy)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 17 mg of the title product of Example 54 in 2 mL of $NH_4OH$ (aq), 0.5 mL of toluene and 10 drops of MeOH was heated at 60 °C overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.) extracted with EtOAc (X3), washed with

brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 2% MeOH in $CH_2Cl_2$ to 4% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant afforded 5 mg (30%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 478 $(M+H)^+$

Example 56 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-, (4a*S*-cis)-. See also Preparation 5 above

Example 57 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-4a-[[4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]methyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 50 mg of the title product of Example 776, below, 20 mg of dimethyl formamideazine and 3 mg of p-toluenesulfonic acid in 5 mL of toluene was refluxed overnight. The reaction was quenched with $NaHCO_3$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 1% MeOH in $CH_2Cl_2$ to 5% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant afforded 18 mg (31%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 398 $(M-Me)^+$

Example 58 4-Morpholinecarboxylic acid, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl ester, (4b*S*,8a*R*)-

To a solution of 50 mg of 2,7-phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-, in 3 mL of anhydrous THF was added 0 019 mL of triethylamine, 1 7 mg of DMAP and followed by slow addition of 0.020 mL of 4- morpholinecarbonyl chloride at 0 °C under $N_2$ atmosphere. The reaction was warmed up to RT for 4 h and then quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 2% EtOAc in hexanes to 30% EtOAc in hexanes as the gradient elutant afforded 57 mg (85%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 480 $(M)^+$

Example 59 Carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-

6013213O.04309

octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

A solution of 68 mg of 2,7-phenanthrenediol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, (4aS,10a*R*)- in 64 mg of triphosgene, 0.03 mL of triethylamine and 2 mL of anhydrous dichloromethane was stirred at RT for 1.5 h under $N_2$ atmosphere. To the mixture, 0.099 mL of N, N-dimethylethylenediamine was added dropwise and stirred overnight under $N_2$ atmosphere. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 100% $CHCl_3$ and 0.1% of triethylamine to 2% EtOH in $CHCl_3$ and 0 1% of triethylamine as the gradient elutant afforded 20 mg (23%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 504 $(M+H)^+$

Example 60 2-Phenanthrenol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-(2-hydroxyethoxy)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 76 mg of 2,7-phenanthrenediol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, (4aS,10a*R*)- in 3 mL anhydrous DMF was added 1.4 mg of TBAI and 17 mg of ethylene carbonate, and the mixture was heated to 100 °C for 2 h The reaction was quenched with water, extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 5% EtOAc in hexanes and 0 1% of triethylamine to 40% EtOAc in hexanes and 0.1% of triethylamine as the gradient elutant afforded 30 mg (36%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 435 $(M+H)^+$

Example 61 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[(3-pyrazinyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 29 mg of acetic acid, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, methyl ester, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- and 19.5 mg of pyrazine-2-carboxamide oxime in 3 mL of anhydrous THF was added 24 mg of NaH (60%) and refluxed overnight. The reaction was

6013213D 04309

cooled to RT, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane as the elutant afforded 7 mg (20%) of the title product of this example MS *m/z* 507 $(M+H)^+$

Example 62 2-Phenanthrenol, 7-[(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-,(4aS,10a*R*)-

To a cooled (0 °C) solution of NaOMe prepared from 7 mg of sodium and 1 mL of anhydrous MeOH was added 40 mg of amino guanidine nitrate. Then 30 mg acetic acid, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, methyl ester, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-in 1 mL of anhydrous MeOH was added dropwise to the resultant mixture and refluxed under $N_2$ atmosphere overnight. The mixture was concentrated to dryness and purified with preparative TLC using 10% MeOH in dichloromethane as the elutant to yield 11 mg of the title product of this example (33%) as white fluffy powder MS *m/z* 443 $(M+H)^+$

Example 63 Acetic acid, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

A solution of 20 mg of acetic acid, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, methyl ester, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- and 5.36 mg of KOH in 3 mL of MeOH and 0.5 mL of $H_2O$ was heated at 80 °C for 4 h. The reaction was cooled to RT, extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by a plug of $SiO_2$ using 5% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant afforded 18 mg (83%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 387 $(M-17)^+$

Example 64 — Acetonitrile, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

To a solution of 54 mg of the first listed title product of Example 8 (which was prepared by procedures analogous to those described in Example 8) and 8 mg of 60% NaH in 5 mL of anhydrous $CH_3CN$ was added 0.058 mL bromoacetonitrile under $N_2$ atmosphere The reaction was heated to 85 °C overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat), extracted with EtOAc (X3) washed with brine, dried over

EO1321130.040309

$Na_2SO_4$ filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 0.5% acetone in $CH_2Cl_2$ to 1% acetone in $CH_2Cl_2$ as the gradient elutant afforded 46 mg (76%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* $(M-17)^+$

Example 65 — 2-Phenanthrenol, 7-(2-bromoethoxy)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 5 mg of the first listed title product of Example 8 and 7 mg of 60% NaH in 5 mL of anhydrous $CH_3CN$ was added 0.125 mL 1,2-dibromoethane under $N_2$ atmosphere. The reaction was heated to 85 °C overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 2% EtOAc in hexanes to 20% EtOAc in hexanes as the gradient elutant afforded 29 mg (44%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 453 $(M+H)^+$

Example 66 — 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(1*H*-tetrazol-5-ylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- (Refer to Scheme B. B-7 → B-10)

A solution of 0.019 mL of $TMSN_3$ and 0.067 mL of $Me_2Al$ in 5 mL of anhydrous toluene was stirred at 0 °C under $N_2$ atmosphere. To the resultant solution was added 43 mg of the title product of Example 64 in 1 mL of toluene slowly to keep the temperature below 5 °C. The reaction was then allowed to warm to RT and heated to 80 °C overnight. The reaction was cooled to 0 °C and quench with 5 mL of 10% HCl and 5 mL of EtOAc. The aqueous phase was acidified with 1 N HCl to pH around 3 and extracted with EtOAc (X3), dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 1% MeOH in $CH_2Cl_2$ and a couple of drops of AcOH to 10% MeOH in $CH_2Cl_2$ and a couple of drops of AcOH as the gradient elutant afforded 17 mg (36%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 427 $(M-H)^+$

Example 67 — 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[2-(4-methyl -1-piperazinyl)ethoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

0213210 .0430099

To a solution of 30 mg of the title product of Example 65 (which was prepared by procedures described in Example 65), 8 mg of anhydrous $Na_2CO_3$ and 12 mg of NaI in 2 ml of anhydrous DMF was added 0.015 mL of 1-methylpiperazine under $N_2$ atmosphere. The reaction was heated to 60 °C overnight. The reaction was quenched with $NaHCO_3$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC on $SiO_2$ using 5% MeOH in methylene chloride as the elutant afforded 19 mg (60%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 473 $(M+H)^+$

Example 68 Ethanimidamide, *N*-hydroxy-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a solution of 30 mg of the title product of Example 64 and 22 mg of $K_2CO_3$ in 2 mL of anhydrous EtOH was added 8 mg of $NH_2OH$ HCl and heated to reflux for 6 h The reaction was then concentrated to dryness and purified by preparative TLC using 5% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant to yield 11 mg of the title product of this example as white powder (34%). MS *m/z* 419 $(M+H)^+$

Example 69 2-Phenanthrenol, 7-[[5-[(dimethylamino)methyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 30 mg of the title product of Example 68 (which was prepared by procedures described in Example 68) and 3 mg of 60% NaH in 3 mL of anhydrous THF was heated to 60 °C for 20 min. The solution was cooled to RT and 0 02 mL of ethyl-N, N-dimethyl glycine was added to the solution The resultant mixture was heated to reflux for 1 h then cooled to RT, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC using 10% acetone in $CH_2Cl_2$ and 0.05% of $NH_4OH$ as the elutant yielded 4 mg of the title product of this example (11%). MS *m/z* 486 $(M+H)^+$

Example 70 1,2,4-Oxadiazol-5(2*H*)-one, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a solution of 30 mg of the title product of Example 68 (which was prepared by procedures described in Example 68), 0 006 mL of pyridine a and 1 mL of

anhydrous DMF in 2 mL of xylene was slowly added 0.014 mL of 2-ethyl hexyl chloroformate at 0 °C under $N_2$ atmosphere. After the reaction was stirred for 30 min, it was diluted with water, extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. The residue was dissolved in xylene and refluxed for 2 days. The mixture was then concentrated to dryness and purified by preparative TLC on $SiO_2$ using 5% MeOH in methylene chloride as the elutant to afford 6 mg (19%) of the title product of this example. MS *m/z* 443 $(M-H)^+$

Example 71 — 1,2,4-Oxadiazole-5(2*H*)-thione, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a solution of 20 mg of the title product of Example 68 (which was prepared by procedures described in Example 68) and 0.029 mL of DBU in 2 mL of anhydrous $CH_3CN$ was added 14 mg of 1,1-thiocarbonyldiimidazole at RT and stirred for 1.5 h. The solution was diluted with water, adjusted to pH around 4 with 10% HCl, extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC on $SiO_2$ using 5% MeOH in methylene chloride as the elutant afforded 12 mg (54%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 459 $(M-H)^+$

Example 72 — 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[[5-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 30 mg of the title product of Example 68 (which was prepared by procedures described in Example 68) and 3 mg of 60% NaH in 3 mL of anhydrous THF was added 0.023 mL of methyl 4-morpholine propionate and heated to reflux for 2 h. The solution was cooled, filtered, concentrated to dryness and purified by preparative TLC using 20% acetone in $CH_2Cl_2$ and a few drops of $NH_4OH$ as the elutant to afford 14 mg of the title product of this example (36%) as white fluffy powder MS *m/z* 542 $(M+H)^+$

Example 73 — Carbamothioic acid, dimethyl-, *S*-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl] ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

A solution of 55 mg of carbamothoic acid, dimethyl-, *O*-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl] ester, [4bS-(4ba,7a,8ab)]- of in 2 mL of phenol ether was refluxed overnight under $N_2$ atmosphere. The solution was concentrated to dryness and purified by preparative TLC using 2% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant to yield 5 mg of the title product of this example MS *m/z* 434 $(M+H)^+$

Example 74 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 30 mg of the first listed title product of Example 8 (which was prepared by procedures described in Example 8) and 4 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 0.01 mL of chloropyrazine at 0 °C under $N_2$ atmosphere. The reaction was then heated to 60 °C for 2 h. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 2% EtOAc in hexanes to 25% EtOAc in hexanes as the gradient elutant afforded 20 mg (54%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 426 $(M+2)^+$

Example 75 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[[2-(4-morpholinyl)-4-pyrimidinyl]oxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 12 mg of 2-phenanthrenol, 7-[(4-chloro-2-pyrimidinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-and 0.011 mL of morpholine in 2 mL of anhydrous THF was heated at 65°C overnight under $N_2$ atmosphere. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 50% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 10 mg (75%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 510 $(M+H)^+$

Example 76 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 30 mg of the first listed title product of Example 8 (which was prepared by procedures described in Example 8) and 8 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 18 mg of 3-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 4% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant afforded 32 mg (80%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 438 $(M+H)^+$

Example 77 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-,*O*-ethyloxime

To a solution of 150 mg of the first listed title product of Example 8 (which was prepared by procedures described in Example 8) and 80 mg of sodium acetate in 5 mL of EtOH was added 96 mg of O-ethylhydroxylamine hydrochloride and heated to 70 °C for 30 min The solution was concentrated to dryness and purified by flash chromatography $SiO_2$ using 5% EtOAc in hexanes with 0.1% of $Et_3N$ to 7% EtOAc in hexanes with 0.1% of $Et_3N$ as the gradient elutant afforded 148 mg (86%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 350 $(M+H)^+$

Example 78 2-Phenanthrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-propylidene-, [4b*S*-(4bα,7*Z*,8aα)]-

A solution of 170 mg of propyltriphenylphosphonium bromide in 3 mL of anhydrous DMSO was added dropwise 0.44 mL of 1M sodium bis(trimethylsilane)amide in ether at RT under $N_2$ atmosphere for 10 min. To the resultant solution was added 35 mg of the title product of Preparation 17 in 1.5 mL DMSO dropwise and the mixture was heated at 70 °C overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 10% EtOAc in hexanes to 25% EtOAc in hexanes as the gradient elutant afforded 34 mg (89%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 349 $(M+H)^+$

Example 79 Spiro[oxirane-2,2'(1'*H*)-phenanthren]-7'-ol, 3',4',4'a,9',10',10'a-hexahydro-4'a-(phenylmethyl)-, [2'*R*-(2'α,4'aα,10'aβ)]-

WO 01/32630 PCT/US00/30099

To a solution of 91 mg of trimethyl sulfonium iodide in 1 mL of anhydrous DMF was added 55 mg of t-BuOK at 0 °C under $N_2$ atmosphere and the mixture was stirred for 5 min. To the resultant solution was added 20 mg of the title product of Example 6 in 1 mL of DMF slowly and stirred for another 1 h at 0 °C. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by flash chromatography $SiO_2$ using 100% $CH_2Cl_2$ to 2% acetone in $CH_2Cl_2$ as the gradient elutant afforded 13 mg (70%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 303 $(M-17)^+$

Example 80 2-Phenanthreneacetonitrile, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,7-dihydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, -2*R*-,

A solution of 9 mg of the title product of Example 79 and 22 mg of potassium cyanide in 1 mL of ethylene glycol was heated at 100 °C for 2 h. The reaction was cooled and diluted with water, extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 35% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 5 mg (51%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 330 $(M-17)^+$

Example 81 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(methoxymethyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 20 mg of the title product of Example 79 (which was prepared by procedures described in Example 79) and 0.071 mL of 25% (w/w) sodium methoxide in 5 mL of anhydrous MeOH was heated to reflux for 3 h. The reaction was cooled and quenched with $NH_4Cl$(sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 30% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 15 mg (69%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 335 $(M-17)^+$

Example 82 2,7-Phenanthrenediol, 2-(azidomethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 20 mg of the title product of Example 79 (which was prepared by procedures described in Example 79), 20 mg of sodium azide and 17 mg of $NH_4Cl$ in 0 8 mL of MeOH and 0 1 mL of water was heated to reflux for 3 h. The reaction was cooled and diluted with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine,

6013214.30 *DRAFT

dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 27% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 15 mg (66%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 348 $(M-17)^+$

Example 83 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(4-morpholinylmethyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A solution of 20 mg of the title product of Example 79 (which was prepared by procedures described in Example 79) and 0.055 mL of morpholine in 1 mL of anhydrous MeOH was heated to reflux for 2 h The reaction was cooled and diluted with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 5% MeOH in methylene chloride as the elutant afforded 14 mg (55%) of the title product of this example as white fluffy powder MS *m/z* 408 $(M+H)^+$

The following compounds were prepared by using methods analogous to those described in Example 8 above.

Example 84 Piperidine, 4-[[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]-1-(methylsulfonyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, m.p = 124-127°C.

Example 85 Piperidine, 4-[[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]-1-(ethylsulfonyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, m.p. = 174-176°C.

Example 86 Piperidine, 4-[[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]-1-(2-thienylsulfonyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, m.p. = 145-148°C.

Examples 87-90

The following compounds were prepared by using methods analogous to those described in Example 35 above.

Example 87 Benzoic acid, 4-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-, methyl ester, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, m.p. = 199-208°C (dec).

Example 88 Benzoic acid 3-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-, methyl ester, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, m.p = 93-95 °C.

0132130 · 0H3099

Example 89 4-Thiazolecarboxylic acid, 2-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4 9,10 10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]- ethyl ester, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS: 472.

Example 90 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-2-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS. 405 $(M-18)^+$

Example 91 Benzoic acid, 4-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a stirred solution of the title compound of Example 87 in methanol (9 mL) was added a solution of potassium hydroxide (250mg) in water (0.6mL) and the resulting solution was refluxed for 3 h. The reaction was allowed to cool to room temperature, saturated aqueous ammonium chloride was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to afford the title compound of this example as an off-white solid, 381 mg mp 145-146 °C (dec)

Example 92 Morpholine, 4-[4-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]benzoyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a stirred solution of the title product of Example 91 (100 mg) and N-hydroxysuccinimide (26 mg) in dioxane (2.3 mL) at 0 °C was 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (47 mg) and the resulting solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. Acetonitrile (10 mL) was added and the resulting slurry was filtered through Celite® Concentration of the filtrate afforded an oil (170 mg), which slowly crystallized upon standing. The solid residue and morpholine (0.08mL) were suspended in acetonitrile (3.5 mL) and heated at 50 °C for 3 h. Saturated aqueous ammonium chloride was added, extracted with ethyl acetate (3x), the organic layers combined, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a foam. Flash chromatography on silica gel (1 1 to 3 1 ethyl acetate:hexanes) afforded the title compound of this example as an off-white foam, 60mg m.p. = 129-136 °C, MS. 506

6013213D.043099

Examples 93-100

The following styryl amide compounds were prepared using procedures analogous to those described above in Examples 91 and 92

Example 93 Piperazine, 1-[4-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]benzoyl]-4-methyl-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS: 519

Example 94 4-Piperidinol, 1-[4-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]benzoyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS: 520

Example 95 Benzamide, 4-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS. 436

Example 96 Benzoic acid, 3-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-m.p. = 101-105 °C

Example 97 Morpholine, 4-[3-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]benzoyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-m.p. = 135-141 °C

Example 98 Piperazine, 1-[3-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]benzoyl]-4-methyl-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]- MS: 519

Example 99 4-Piperidinol, 1-[3-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]benzoyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS: 520

Example 100 Morpholine, 4-[[2-[3-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-4-thiazolyl]carbonyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS 513

Example 101 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-(hydroxymethyl)phenyl]-2-propenyl]-, 7-acetate, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a stirred solution of 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)phenyl]-2-

0132130 .04309

322

# LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

## A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS**

**Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

**14 de Enero de 2000**

**LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACION BAJO 35 USC 111**

**NUMERO DE SOLICITUD** ***60/132 130***
**FECHA DE PRESENTACION** ***30 de Abril de 1999***

**Por la Autoridad del**
**COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS**

**P SWAIN**

**Oficial certificador**

**PARTE (2) DE (2) PARTE(S)**

Esther Gonzalez Garcia
p/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010
Tel 91 700 9400 F

1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-{3-[4-(t-butildimetilsiloximetil)fenil]-2-propenil}-, '2R [2α 4aα(E) 10aβ]}- (322 mg) hidróxido de tetrabutilamonio (0 7 mg) e hidróxido odico (60 mg) en dioxano (1 ml) a 5°C La mezcla de reacción fue dejada calentar ı la temperatura ambiental y fue agitada durante 2 horas Se añadió una porción más ıc cloruro de acetilo (57 mg) y se continuó la agitación 2 horas más Se sofocó la cacción con una disolución acuosa de cloruro amónico, se sometió la mezcla a xtracción con acetato de etilo se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se oncentró in vacuo el producto de filtración Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 10 a 20%/hexanos) proporcionó un aceite (91 mg) A una disolución agitada y enfriada (0°C) de este aceite en tetrahidrofurano (1 6 ml) se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0 23 ml) Tras 2 horas se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro amonico se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, la fase organica se secó sobre sulfato sódico y se concentró, y se sometió el residuo a cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 10-30%/hexanos) para obtener el compuesto del título de este Ejemplo (22 mg), punto de fusión = 73-77°C

Ejemplo 102 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-2-propenil}-, 7-acetato, {2R-[2α,4aα(E),10aβ]}-

Se añadieron sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (39 mg) y diisopropiletilamina (33 mg) a una disolución agitada y enfriada (0°C) del producto del título del Ejemplo 101 (40 mg, que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 101) en tetrahidrofurano (0,9 ml) Tras 2 horas, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C se añadió morfolina (0 12 ml) y se dejó que la disolución de reacción se calentara a 0°C Tras 4 horas, la reacción fue sofocada con una disolución acuosa de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con éter dietílico secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener una goma Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 40-75%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de este Ejemplo en forma de goma incolora (35 mg), MS 534

Ejemplo 103 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-2-propenil}-, {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9420 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,25 ml) a una suspensión del producto del título del Ejemplo 102 (25 mg) en metanol (0,5 ml) y agua (0 25 ml) y se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiental durante 2 horas Se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se seco sobre sulfato sódico y se concentró in vacuo para obtener un sólido incoloro Una cromatografia de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50 100%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de este Ejemplo en forma de solido incoloro (15 mg), MS 492

Ejemplos 104-106

Los compuestos estirílicos con sustitución aminométílica siguientes se prepararon usando procedimientos análogos a los anteriormente descritos en los Ejemplos 101 103

Ejemplo 104 — 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3 4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-[3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]fenil}-2-propenil]-, 7-acetato {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, MS 548

Ejemplo 105 — 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]fenil}-2-propenil]-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 506

Ejemplo 106 — 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-4a-[3-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil}-2-propenil]-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-, {2R--[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 450

Ejemplo 107 — Acido carbámico, dimetil-, éster 4b-[2-(4-formilfenoxi)etil]-4b,5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadió cloruro de p toluenosulfonilo (2 0 g) a una disolución agitada del producto del título de la Preparación 10 (1,9 g) en piridina (50 ml) Tras 18 horas a temperatura ambiental la disolución de reacción fue sometida a reparto entre éter dietílico y una disolución acuosa 0,5 N de hidrogenosulfato sódico, la fase acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (2x), las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico y fueron concentradas in vacuo, y el residuo fue sometido a cromatografía de resolucion rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50-60%/hexanos) para obtener una espuma incolora (1 5 g) A una disolución de este aceite en dimetilformamida (9 ml) se añadió una disolución de p

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700[illegible] Fax 91 3[illegible] 310
Interprete Jurado [illegible]

hidroxibenzaldehído (0 44 g) y t butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano 3,3 ml) en dimetilformamida (5 ml, agitada a temperatura ambiental durante 0,5 horas), y se calentó la disolución resultante a 80°C durante 4 horas La mezcla de reacción fue enfriada diluida en éter dietílico, lavada con agua y con salmuera, secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo El aceite resultante fue sometido a cromatografía de resolución rápida para obtener el compuesto del título de este ejemplo en forma de espuma incolora (1,3 g) MS 476 $(M+1)^+$

Ejemplo 108 Acido carbámico, dimetil-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenoxi]etil}-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

Se agitó a temperatura ambiental durante 3 horas una disolución del producto del título del Ejemplo 107 (50 mg), ácido acético (7 mg), morfolina (18 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (33 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) Se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico se sometió la mezcla a extracción con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró in vacuo para obtener un aceite Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título de este ejemplo en forma de espuma incolora (50 mg), MS 547

Ejemplos 109-129

Los Ejemplos siguientes se prepararon usando procedimientos análogos a los anteriormente descritos en los Ejemplos 107 y 108

Ejemplo 109 Acido carbámico dimetil-, éster 4b-[2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenoxi}etil]-4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl, MS 505

Ejemplo 110 Acido carbámico dimetil-, éster 4b-[2-{4-[(etilamino)metil]-fenoxi}etil]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2 fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal HCl, MS 505

Ejemplo 111 Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-[2-{4-[(metilamino)metil]fenoxi}etil]-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl MS 491

Ejemplo 112 Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9 10

Esther González García
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado [illegible] la Inglesa

octahidro-7 hidroxi-4b-{2-[4-{[metil(metilsulfonil)amino]-metil}fenoxi}etil]-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, punto de fusión = 82-85°C

Ejemplo 113 Acido carbámico dimetil-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-4b-{2-[4-(1-pirrolidinil-metil)fenoxi]etil}-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl, MS 531

Ejemplo 114 Acido carbámico, dimetil-, éster 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-[2-{4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-fenoxi}etil]-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl, MS 560

Ejemplo 115 Ácido carbámico dimetil-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-{[metil(1-metil-4-piperidinil)-amino]metil}fenoxi}etil]-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- sal HCl, MS 588

Ejemplo 116 Ácido carbámico dimetil-, éster 4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-{[(2-metoxietil)amino]metil}-fenoxi]etil}-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal HCl, MS 535

Ejemplo 117 Ácido carbámico dimetil-, éster 4b-[2-{4-[{[2-(dimetil-amino)etil]amino}metil]fenoxi}etil]-4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl MS 548

Ejemplo 118 Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-[2-{4-[{[2-(dimetil-amino)etil]metilamino}metil]fenoxi}etil]-4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl, MS 562

Ejemplo 119 Ácido carbámico dimetil-, éster 4b-[2-{4-[(dietilamino)-metil]fenoxi}etil]-4b,5,6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl, MS 533

Ejemplo 120 Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b-[2-{4-[(ciclopropil-amino)metil]fenoxi}etil]-4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

sal HCl, MS 517

,emplo 121 Acido carbámico dimetil-, éster 4b-{2-[4-{[bis(2-metoxietil)amino]metil}fenoxi]etil}-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS (4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl MS 593

Ejemplo 122 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenoxi]etil}-, [2R-(2α,4aα 10aβ)]-, MS 496

Ejemplo 123 Ácido carbámico, dimetil- éster 7-(cloroetinil)-4b 5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenoxi]etil}-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, sal HCl MS 567

jemplo 124 2 7 Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-4a-[2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenoxi}etil]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 454

Ejemplo 125 Ácido carbámico, dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b-[2-{4-[(dimetilamino)metil]fenoxi}etil]-4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahidro 7-hidroxi-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-sal HCl, MS 525

Ejemplo 126 Ácido sulfámico, dimetil , éster 7-(cloroetinil)-4b-[2-{4-[(dimetilamino)metil]fenoxi}etil]-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-sal HCl, MS 561

Ejemplo 127 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro 4a-{2-[4-(hidroximetil)fenoxi]etil}- [2R-(2α,4aα,10aβ)]- punto de fusión = 179-186°C

Ejemplo 128 Benzaldehído, 4-{2-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]etoxi}-, [2R-(2α,4aα 10aβ)]- MS 407 $(M-18)^+$

Ejemplo 129 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(2-fenoxietil)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 379 $(M-18)^+$

Ejemplo 130 Nafto[1 2-d]tiazol-7-ol, 2-amino-7-(cloroetinil)-4 5,5a,6,7 8 9,9a-octahidro-9a-(fenilmetil)-, [5aR S-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

(5aα,7β,9aβ)]-

Se calentó a reflujo durante 8 horas una disolución del producto del título de la Preparación 14 (46 mg) y tiourea (22 mg) en acetonitrilo (2 ml) La mezcla de reaccion fue concentrada in vacuo, el residuo fue sometido a reparto entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloroformo, la capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y fue concentrada in vacuo, y el residuo fue sometido a cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexanos) para obtener un sólido incoloro (25 mg) La adición de litio-2-cloroetino se llevo a cabo usando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título de este ejemplo en forma de sólido marrón (7 mg) MS 373

Ejemplo 131 Formamida N-[7-(cloroetinil)-4 5,5a 6 7,8,9,9a-octahidro-7-hidroxi-9a-(fenilmetil)nafto[1 2-d]tiazol-2-il]-, [5aR,S-(5aα 7β 9aβ)]-

Se utilizan procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones 11-14 y el Ejemplo 130 anteriores, salvo porque la dimetilformamida fue sustituida en la reacción de ciclación de tiourea, para obtener el correspondiente derivado N-formílico que es el producto del título de este Ejemplo MS 401

Ejemplo 132 2H-Benzo[g]indazol-7-ol, 7-(cloroetinil)-4,5,5a,6,7 8,9,9a-octahidro-9a-(fenilmetil)-, [5aR S-(5aα 7β,9aβ)]-

Se agitó a temperatura ambiental durante 16 horas una disolución del producto del título de la Preparación 15 (244 mg) e hidrazina (75 mg) en etanol (7 ml)/agua (1 ml) La mezcla de reacción fue diluida en acetato de etilo, lavada con agua y con salmuera secada sobre sulfato sódico y sometida a cromatografía de resolución rápida para obtener una espuma incolora (190 mg) Se añadió una disolucion de etanol (10 ml) y ácido sulfurico al 20 %/agua (volumen/volumen) a dicha espuma y se hizo refluir la disolución resultante durante 5 horas La mezcla de reaccion fue diluida en éter dietílico, lavada con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener un aceite dorado La adición de litio-2-cloroetino se llevó a cabo usando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 8, para obtener el compuesto del título de este Ejemplo en forma de espuma marrón (129 mg) MS 341

Ejemplo 133 2H-Benzo[g]indazol-7-ol 7-(cloroetinil)-4,5,5a,6,7,7,9,9a-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Interpretado del idioma inglés

octahidro-9a-(fenilmetil)-, [5aR,S (5a$\alpha$ 7$\beta$,9a$\alpha$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 132 MS 341

Ejemplo 134 Benzo[h]quinazolin-8-ol, 2-amino-8-(cloroetinil)-5,6,6a,7,8 9,10,10a-octahidro-10a-(fenilmetil)-, [6aR,S-(6a$\alpha$,8$\beta$,10a$\beta$)]-

Se hicieron refluir durante 1 hora una disolución de sodio metálico (25 mg) en alcohol isopropílico (1 5 ml) y sulfato de guanidina (107 mg), y luego se añadió el producto del título de la Preparación 15 (154 mg) y se continuó el reflujo durante 24 horas El procesamiento y la subsiguiente elaboración de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 132 proporcionaron el compuesto del título de este Ejemplo en forma de espuma incolora (43 mg), MS 368

Ejemplo 135 2-Fenantrenol, 2-(cloroetinil)-2,3,4,4a,9,10-hexahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)-, (2R-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 MS 361 $(M-17)^+$

Ejemplo 136 2-Fenantrenol, 2,3,4,4a,9,10-hexahidro-7-metoxi-2-fenil-4a-(fenilmetil)- (2R-cis)-

Se añadieron 5 ml de THF y 1,3 ml de cloruro de fenilmagnesio a un matraz secado a la llama Se añadió gota a gota el producto del título del Ejemplo 3 (200 mg) en 5 ml de THF a la disolución (saturada) a 0°C La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante una hora, la reaccion fue sofocada con $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ y filtrada La mezcla fue purificada por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (EtOAc al 25% en hexano) para obtener el producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color amarillo claro (245 mg 98% de rendimiento), MS 379 $(M-17)^+$

Ejemplo 137 2,7-Fenantrenodiol 2,3 4 4a,9,10-hexahidro-2,4a-bis(fenilmetil)-, (2S-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, MS 379 $(M-17)^+$

Ejemplo 138 2,7-Fenantrenodiol, 2,3,4 4a,9,10-hexahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-piridinil)- (2R-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 383 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] fax 91 319 39 10
Interprete Jurado del idioma ingles

Ejemplo 139 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a,9 10-tetrahidro-7-(4-nitrofenoxi)-4a-(fenilmetil)- (R)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 MS 426 $(M+1)^+$

Ejemplos 140-143

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 140-143 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 140 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1 2-propadienil)-, (4aS,10aR)-, MS 329 $(M-17)^+$

Ejemplo 141 2 7-Fenantrenodiol, 2 3,4 4a,9,10-hexahidro-2-(2-naftalenilmetil)-4a-(fenilmetil)-, (4aS)- MS 429 $(M-17)^+$

Ejemplo 142 2 7-Fenantrenodiol, 2,3,4 4a,9,10-hexahidro-2-(2-naftalenilmetil)-4a-(fenilmetil)- (4aS)-, MS 429 $(M-17)^+$

Ejemplo 143 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2,4a-bis(fenilmetil)-, (4aS)-, MS 416 $(M+18)^+$

Ejemplo 144 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-2,3,4,4a,9,10-hexahidro-4a-(fenilmetil)-, (2R-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8, MS 347 $(M-17)^+$

Ejemplo 145 2,7-Fenantrenodiol, 2-etinil-2 3 4,4a,9,10-hexahidro-4a-(fenilmetil)- (2R-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 5 MS 313 $(M-17)^+$

Ejemplos 146-147

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 146-147 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 146 2,7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-fenil-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-, MS 367 $(M-17)^+$

Ejemplo 147 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-fenil-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-, MS 367 $(M-17)^+$

Ejemplo 148 2 7-Fenantrenodiol, 2-etinil-1,2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

Esther González García
c/ [illegible] 0 Madrid
[illegible] 3810
[illegible]

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 350 $(M+18)^+$

Ejemplo 149 2 7-Fenantrenodiol, 2-ciclopropil-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, MS 331 $(M-17)^+$

Ejemplo 150 2,7-Fenantrenodiol 2-(ciclopropiletinil)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 355 $(M-17)^+$

Ejemplo 151 2 7-Fenantrenodiol 2-butil-1,2 3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, MS 382 $(M+18)^+$

Ejemplos 152-153

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 152-153 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 152 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-tienil)-, (4aS 10aR)-, MS 373 $(M-17)^+$

Ejemplo 153 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-piridinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 386 $(M+1)^+$

Ejemplo 154 2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6, MS 309 $(M+1)^+$

Ejemplo 155 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8, MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 156 2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3 3,3-trifluoro-1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Se proveyó un matraz de fondo redondo y tres bocas, de 5 l de capacidad con un refrigerante de nieve carbónica y un embudo de goteo Se cargó el matraz con 1 000 ml de THF anhidro y se hizo burbujear 3 3,3-trifluoropropino gaseoso a través suyo durante 10 minutos Durante este periodo condensaron aproximadamente 100 g (~ 15 equivalentes) del gas Luego se enfrió la disolución a -78°C y se añadieron lentamente 200 ml de n-BuLi (disolución 2,5 M en hexanos ~ 8 equivalentes) mediante el embudo de goteo La mezcla resultante se agitada a -78°C durante 1 hora Luego se añadieron 300 ml de THF anhidro al matraz de reacción Se añadió gota a gota una disolución de 20 g del compuesto de partida 2(1H)-fenantrenona 4a-(bencil)-3,4,4a 5,8,9,10 10a-octahidro-7-hidroxi- {4aS-[4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}, en 200 ml de THF, lo que fue seguido de la adición de otros 500 ml de THF anhidro y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante otra hora Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida tres veces a extracción con EtOAc, secada y concentrada Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando acetato de etilo al 2% en cloruro de metileno a acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 20 8 g del producto del título de este ejemplo en forma de sólido amarillo-blanco MS 399 $(M-1)^+$

Ejemplo 157 — 2(1H)-Fenantrenona 3,4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aR-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7, MS 307 $(M+1)^+$

Ejemplos 158-159

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 158-159 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

Ejemplo 158 — 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\alpha$)]-, MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 159 — 2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\beta$ 10a$\beta$)]-, MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 160 — 2,7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-tiazolil)-, (4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimien-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado Inglés

tos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 392 $(M+1)^+$

Ejemplo 161 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 162 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplos 163-164

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 163-164 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

Ejemplo 163 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\alpha$)]- MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 164 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\beta$)]-, MS 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 165 2-Fenantrenocarbonitrilo, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2,7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 159 mg de KCN a temperatura ambiental, bajo una atmósfera de nitrógeno, a 75 mg del producto del título del Ejemplo 6 en metanol (4 ml), seguidos de 0 070 ml de HOAc La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiental la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna, con acetona al 0,5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, para obtener 20 4 mg del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco MS 322 $(M+1)^+$ $^{13}$C-NMR (100 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 24 8, 27,8, 33,6, 36 0 37 6 39 3, 43 6 44,0 74 6 111,3, 114 6, 125,6 126,8, 127,0, 127,9, 130 7 133 8 136 8 138,0 155 1

Ejemplo 166 2-Fenantrenocarbonitrilo, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2,7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimien-

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

los analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 165, $^{13}$C-NMR (100 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 26,2, 29 3, 35 1 37 4 39,1, 41,6 45,1, 45,5, 71,5, 112,7, 16 0 127 1 128,3 128 4 129 4, 132,1, 134,9, 138 6, 139,5, 156,5

Ejemplo 167 2 Fenantrenocarbonitrilo, 1,2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-7- {[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-

Se añadió lentamente cloruro de tosilo (0,13 ml) a una disolución agitada de 106 mg del correspondiente fenol en 0 1 ml de trietilamina y 1 ml de $CH_2Cl_2$ anhidro a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante 4 horas y luego se calentó la mezcla a 40°C durante la noche Se sofocó la reacción con agua La mezcla fue sometida a extraccion con $CH_2Cl_2$ (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 63 mg del producto puro del título de este ejemplo en forma de sólido cristalino blanco MS 489 $(M+18)^+$

Ejemplo 168 2,7-Fenantrenodiol, 4a-(2,3-dihidroxipropil)-1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6, IR (neto) 3 380, 2 929 1 612 $cm^{-1}$

Ejemplo 169 Acetamida N-{5-[3-(3,4,9,10-tetrahidro-7-metoxi-2-oxo-4a(2H)-fenantrenil)-1-propenil]-2-piridinil}-, [S-(E)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35, MS 403 $(M+1)^+$

Ejemplo 170 2-Fenantrenocarbonitrilo, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7- hidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS,10aR)-

Se mezclaron el producto del título del Ejemplo 167 (20 mg) y KOH (38 mg) en EtOH (0 7 ml) y agua (0 7 ml) La mezcla fue hecha refluir durante la noche y luego fue neutralizada con HOAC, sometida a extracción con EtOAc secada y concentrada hasta sequedad La mezcla cruda fue purificada por cromatografía en columna con isopropanol al 5% en hexano como eluyente, para obtener 1,2 mg del producto puro del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 318 $(M+1)^+$

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 171-174 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

Ejemplo 171 Acetamida, N-[5-{3-[2-(cloroetinil)-3,4,9,10-tetrahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-2-piridinil]-, [2R 4a(E)]-, MS 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 172 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(2-propenil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 4 90-4,97 (m, 2H) 5 45-5 61 (m, 1H) 6,51-6,53 (m, 2H) 6,95 (d, 1H, J = 9)

Ejemplo 173 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a 9,10 10a-octahidro-4a-(2-propenil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]- $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 4,90-4 96 (m, 2H), 5,53-5 60 (m 1H), 6,48- -6,51 (m, 2H) 6 93 (d, 1H, J = 9)

Ejemplo 174 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(2-propenil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\beta$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 4,87-5,46 (m, 2H), 5,70-5 80 (m 1H) 6,50 (d 1H J = 2,7), 6 57 (dd, 1H, J = 2,7, 8 5) 7 04 (d, 1H, J = 8,5)

Ejemplo 175 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-(2-propenil)-, (S)-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 4,95-5 01 (m, 2H) 5,60-5,75 (m, 2H), 5,95 (s 1H), 6,58 (d, 1H J = 2 6), 6,73 (dd, 1H, J = 2 6, 8,5), 7 12 (d, 1H J = 8 5)

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 3

Ejemplo 176 2(1H)-Fenantrenona, 3,4 4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(2-propenil)-, (4aS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6 MS 357 $(M+1)^+$

Ejemplo 177 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[2-(4-morfolinil)etil]-, (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 33 MS 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 178 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3,4,4a 9,10,10a-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

octahidro-4a-(2-propenil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\alpha$)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del titulo del Ejemplo 8, $^1$H NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 4,95-4 99 (m, 2H), 5 60-5 80 (m 2H) 6 50 (d 1H J = 2,4), 6,57 (dd, 1H J = 2 4, 8 5), 7,03 (d, 1H, J = 8 5)

Ejemplos 179 181

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 179-181 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 33

Ejemplo 179 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etil]- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 404 $(M+1)^+$

Ejemplo 180 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 403 $(M+1)^+$

Ejemplo 181 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[2-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil}-etil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 477 (M)

Ejemplo 182 2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2 3,4,4a 9,10 10a-octahidro-4a-(2-hidroxi-2-feniletil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 MS 396 (M)

Ejemplo 183 Acido 2-butenoico, 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9 10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]- éster etílico, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35 MS 406 $(M+18)^+$

Ejemplo 184 4a(2H)-Fenantrenoacetaldehído 2-(cloroetinil)-1 3 4 9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-, O-metiloxima, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 34 $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 3 70 (s) y 3 74 (s, 3H)

Ejemplo 185 2(1H)-Fenantrenona, 3,4 4a,9,10 10a-hexahidro-7-

...ner González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

hidroxi-4a-propil , (4aR-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7 $^1$H-NMR (400 MHz ($D_3OD$) $\delta$ 0 826 (t 3H, J = 7), MS 276 $(M+18)^+$

Ejemplo 186 2-Fenantrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-4b-propil-7-propilidén-, [4bR-(4b$\alpha$,7Z,8a$\alpha$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78, MS 285 $(M+1)^+$

Ejemplo 187 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(2-propenil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 279 $(M-17)^+$

Ejemplos 188-189

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 188-189 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7

Ejemplo 188 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-propil-, (4aR-trans)-, MS 259 $(M+1)^+$

Ejemplo 189 2,7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2 4a-dipropil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 285 $(M-17)^+$

Ejemplo 190 Piperazina, 1-{4-[2-(cloroetinil)-1,3 4 9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil}-4-[2-(2- -hidroxietoxi)etil]- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37, MS 517 (M)

Ejemplo 191 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-propil-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7, MS 243 $(M-17)^+$

Ejemplos 192-193

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 192-193 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 192 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2,4a-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

dipropil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\alpha$)]-, MS 285 (M-17)$^+$

Ejemplo 193 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2,4a-dipropil [2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$ 10a$\beta$)]- MS 285 (M-17)$^+$

Ejemplo 194 Piperazina, 1-{4-[2 (cloroetinil)-1,3,4 9 10,10a-hexahidro-2,7 dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil} 4-me-til]-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37 MS 443 (M+1)$^+$

Ejemplo 195 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-[3-(2-tienil)-2-propenil]- [4aS(E)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35, MS 382 (M-18)$^+$

Ejemplo 196 2-Fenantrenol, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-4b,7-dipropil , (4bR,8aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 287 (M+1)$^+$

Ejemplos 197-202

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 197-202 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37

Ejemplo 197 4-Piperidinol, 1-{4-[2-(cloroetinil)-1 3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil}- {2R--[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 426 (M-17)$^+$

Ejemplo 198 2-Butenamida, 4-[2-(cloroetinil)-1 3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-[3-(dimetilamino)propil]-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-, MS 446 (M+1)$^+$

Ejemplo 199 2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4 9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N,N-dietil]-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 416 (M+1)$^+$

Ejemplo 200 2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4 9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-[3-(4-morfolinil)propil]-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-, MS 487 (M)

Ejemplo 201 2-Butenamida, 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4 9 10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-(2-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

piridinilmetil)-, {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 202 — 2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9 10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-(4-piridinilmetil)-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 451 $(M+1)^+$

Ejemplo 203 — 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro 4a-[3-(2-piridinil)-2-propenil)- {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35, MS 394 $(M+1)^+$

Ejemplo 204 — 2-Butenamida, 4-[2-(cloroetinil)-1 3 4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-[2-(4-piridinil)etil]-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37, MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 205 — 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[3-(5-isoxazolil)-2-propenil)-, [4aS(E),10aR]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35 MS 366 $(M-17)^+$

Ejemplo 206 — 2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1 3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-etil-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37, MS 370 $(M-17)^+$

Ejemplo 207 — Acido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, $^{13}C$ NMR (100 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 116,6 168,5

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplos 208-209

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 208-209 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 208 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(3-fenilpropil)- (4aR)- MS 377 $(M-17)^+$

Ejemplo 209 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(3-fenilpropil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]- MS 377 $(M\ 17)^+$

Ejemplos 210-212

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 210-212 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

Ejemplo 210 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)] , MS 324 $(M+1)^+$

Ejemplo 211 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N,N-dimetil-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)-, [4bS- -(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 353 $(M+1)^+$

Ejemplo 212 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 374 $(M+1)^+$

Ejemplos 213-214

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 213-214 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 213 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 313 $(M-17)^+$

Ejemplo 214 2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]-, MS 313 $(M-17)^+$

Ejemplos 215-216

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 215-216 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplo 215 2-Fenantrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- (4aS,10aS)-, MS 352 (M)

Ejemplo 216 2-Fenantrenol 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- (4aS 10aS)-, MS 352 (M)

Ejemplo 217 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

octahidro-7-hidroxi-N-metil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18, MS 388 $(M+1)^+$

Ejemplos 218-219

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 218-219 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 218 2-Fenantrenol 7-fluoro-1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2S-(2α,4aβ,10aα)]- MS 331 $(M-17)^+$

Ejemplo 219 2-Fenantrenol 7-fluoro-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-, MS 331 $(M-17)^+$

Ejemplo 220 2-Fenantrenocarboxamida, 4b-[(2 2 dimetil)-1 3,dioxolan-4-il)metil]-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18, MS 398 $(M+1)^+$

Ejemplo 221 Ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, éster metílico [4bS-(4bα,7β,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14, MS 371 $(M-17)^+$

Ejemplo 222 2-Fenantrenometanol, 4b,5 6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-a a-dimetil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Emientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 19, MS 371 $(M-17)^+$

Ejemplo 223 Ácido carbámico, [4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]-, éster 2-(dimetilamino)etílico, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 28, MS 461 $(M+1)^+$

Ejemplo 224 2-Fenantrenol, 7-(clorometil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 361 $(M-17)^+$

Ejemplos 225 231

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 225-231 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

Ejemplo 225 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(3-fenil-2-propenil)-7-(1-propinil)-[4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 400 $(M+1)^+$

Ejemplo 226 — 2-Fenantrenocarboxamida, N-[2-(dimetilamino)etil]-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 445 $(M+1)^+$

Ejemplo 227 — 2-Fenantrenocarboxamida, N-[6-(dimetilamino)hexil]-4b 5 6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 228 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- MS 471 $(M+1)^+$

Ejemplo 229 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 514 $(M+1)^+$

Ejemplo 230 — 2-Fenantrenocarboxamida, N-[3-(dimetilamino)propil]-4b 5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 459 $(M+1)^+$

Ejemplo 231 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- MS 487 $(M+1)^+$

Ejemplo 232 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 231, MS 487 $(M+1)^+$

Esther González García
a/c Elzabu u S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Ejemplos 233-237

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 233-237 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

Ejemplo 233 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7β,8aβ)]-, MS 374 $(M+1)^+$

Ejemplo 234 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-, sal HCl, MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 235 — 2-Fenantrenocarboxamida, N-[4-(dimetilamino)butil]-4b 5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 473 $(M+1)^+$

Ejemplo 236 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7 8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 237 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(4-morfolinil)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl, MS 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 238 — 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-, [2R-(2α,4aα 10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 281 $(M-17)^+$

Ejemplos 239-240

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 239-240 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

Ejemplo 239 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-(3-metoxipropil)-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, MS 446 $(M+1)^+$

Ejemplo 240 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(2-metoxietoxi)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 490

c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

$(M+1)^+$

Ejemplo 241 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 3,6 ml de una disolución 2 0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 779 mg de 4-aminometilpiridina en 10 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 350 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 5 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolucion rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano, proporcionó 362 mg (87%) del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 242 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- sal HCl

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 241 MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 243 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[2-(4-piridinil)-etil]- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 241 MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 244 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(2-piridinilmetil]- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 26 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 6 2 g de 2-aminometilpiridina en 80 ml de diclorometano a 0°C, bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 2,2 g

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

del compuesto del título del Ejemplo 14 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 14) en 50 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 1,4 g (53%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplos 245-247

Los compuestos de los Ejemplos 245-247 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 245 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(2-piridinilmetil]- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 244 MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 246 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[2-(2-piridinil)-etil]-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 247 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 248 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 0,1 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en hexano a una disolución agitada de 0,21 ml de 3-aminometilpiridina en 1 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 1 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3610
Intérprete Jurado del idioma inglés

mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de flash solución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano, proporcionó 18 mg (75%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 249 — 2 Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 248 MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 250 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 251 — 2 Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a 9,10-octahidro 7-hidroxi-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 250 MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplos 252 253

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 252-253 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 252 — 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-, MS 309 $(M-17)^+$

Ejemplo 253 — 2 7-Fenantrenodiol, 4a-butil-1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 295 $(M-17)^+$

Ejemplo 254 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[3-(1-pirrolidinil)propil]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimien-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3610
Intérprete Jurado de Inglés

'os análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 255 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[3-(1-pirrolidinil)propil] [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 254 MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 256 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil]-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 257 2 Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2 4-triazol-1-il)propil]- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 256 MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 258 2 7-Fenantrenodiol, 4a-(3-butenil-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 293 $(M-17)^+$

Ejemplo 259 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[5-(4-morfolinil)pentil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 260 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[5-(4-morfolinil)pentil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 259 MS 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 261 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2 4-triazol-1-il)propil]-, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimien-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

los analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 262 2 Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2,4-triazol-1-il)propil]- [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 261, MS 463 $(M+1)^+$

Ejemplos 263-265

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 263-265 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 59

Ejemplo 263 Ácido carbámico, dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b,5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-metoxi-4b-(2-metoxietil)-2-fenantrenilico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 420 $(M+1)^+$

Ejemplo 264 Ácido carbámico, dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(2-metoxietil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 406 $(M+1)^+$

Ejemplo 265 Ácido carbámico, dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b-{2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]etil}-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 2,94 (s, 3H), 2,96 (s 3H), 3 06 (s 3H), 3,09 (s 3H), 4,34 (s 2H)

Ejemplos 266-267

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 266-267 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

Ejemplo 266 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 451 $(M+1)^+$

Ejemplo 267 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl, MS 451 $(M+1)^+$

Ejemplo 268 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

pirazinil-, [4bS- -(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplos 269-270

Los productos de los títulos de los Ejemplos 269 270 son la sal HCl y la sal del acido metanosulfónico respectivamente del producto del título del Ejemplo 268

Ejemplo 269 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal HCl MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 270 — 2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal del ácido metanosulfónico MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 271 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-3-piridinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 450 (M)

Ejemplo 272 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-3-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 271 MS 451 $(M+1)^+$

Ejemplos 273 274

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 273-274 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

Ejemplo 273 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-4-pirimidinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 274 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-N-(4-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38[illegible]
Intérprete Jurado del idioma inglés

piridinilmetil) , [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 417 $(M+1)^+$

Ejemplo 275 2 Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-, [4bR-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 274 MS 417 $(M+1)^+$

Ejemplo 276 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-il, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 277 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-1,3,4-tiadiazol-2-il [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 276 MS 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 278 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-pirimidinil, [4bS- -(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 279 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-pirimidinil [4bS- -(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 278 MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplos 280-283

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 280-283 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

Ejemplo 280 2-Fenantrenocarboxamida, N-(cianometil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 413 $(M+1)^+$

Ejemplo 281 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a,9 10-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(1H-tetrazol 5-ilmetil) , [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-, MS 454 (M-1)$^+$

Ejemplo 282 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7 8 8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-1 2 4-triazin-3 il- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 453 (M+1)$^+$

Ejemplo 283 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro 7-metoxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- MS 466 (M+1)$^+$

Ejemplo 284 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-metoxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 283 MS 466 (M+1)$^+$

Ejemplo 285 — 2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(2-tiazolil)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16 MS 366 (M+1)$^+$

Ejemplos 286-287

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 286-287 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

Ejemplo 286 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, MS 454 (M+1)$^+$

Ejemplo 287 — 1H-Pirazol-3-amina, 5-metil-1-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]carbonil}-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, MS 454 (M+1)$^+$

Ejemplo 288 — 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16, MS 360 (M+1)$^+$

Esther Gonzalez Garc
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 289 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 288 MS 360 $(M+1)^+$

Ejemplo 290 Acido carbámico [2-(4-morfolinil)etil]- éster 4b-butil-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 291 Acido carbámico, [2-(4-morfolinil)etil]-, éster 4b-butil-4b,5,6,7,8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2 fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 290 MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 292 Ácido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b-butil-4b,5,6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 MS 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 293 2(3H)-Fenantrenona, 7-fluoro-4,4a,9,10-tetrahidro-4a-(fenilmetil)-, (S)- $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta$ 5,99 (s, 1H) 6 88-6,93 (m 1H)

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1

Ejemplo 294 Acido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b-butil-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, MS 427 $(M+1)^+$

Ejemplos 295-296

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 295-296 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16

Ejemplo 295 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-(5-metil-1H-1 2 4-triazol-3-il)-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-

Esther González García
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado de Inglés

(2*α* 4a*α* 10a*β*)]- y 2-fenantrenol, 1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-7-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2*α* 4a*α*,10a*β*)]-, MS 413 $(M+2)^+$

Ejemplo 296 2 Fenantrenocarbonitrilo 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-, [4bR-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]- MS 290 $(M-17)^+$

Ejemplo 297 2-Fenantrenol, 4a-butil-1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(piraziniloxi)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 MS 391 $(M+1)^+$

Ejemplos 298-299

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 298-299 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16

Ejemplo 298 2-Fenantrenol, 4a-butil-1 2,3 4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(2-tiazolil)- [2R-(2*α* 4a*α*,10a*β*)]-, MS 380 $(M+1)^+$

Ejemplo 299 2-Fenantrenol, 4a-butil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(2-piridinil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-, MS 374 $(M+1)^+$

Ejemplo 300 2-Fenantrenol, 4a-butil-1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(2-piridinil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 299 MS 374 $(M+1)^+$

Ejemplo 301 2-Fenantrenol, 4a-butil-1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(2-pirimidiniloxi)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 MS 391 $(M+1)^+$

Ejemplo 302 2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-tiazolil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16, MS 414 $(M+1)^+$

Ejemplo 303 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2-(1-propinil) 7-(2-piridinil)-, [2R-

Esther Gonzalez Cerc
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

(2*α*,4a*α*,10a*β*)]- sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 16 MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 304 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)-, [2R-(2*α*,4a*α* 10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16 MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 305 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)-, [2R-(2*α*,4a*α* 10a*β*)]- sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 304 MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 306 2-Fenantrenol, 4a-butil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(1 propinil)-7-(pirazinilmetoxi)-, [2R-(2*α* 4a*α*,10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 405 $(M+1)^+$

Ejemplo 307 2-Fenantrenol, 4a-butil-1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(pirazinilmetoxi)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 306, MS 405 $(M+1)^+$

Ejemplo 308 4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1,2,3 6,7,11b-hexahidro-9-hidroxi-11b-(fenilmetil)-3-propil-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 40 MS 350 $(M+1)^+$

Ejemplos 309-311

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 309-311 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15

Ejemplo 309 2-Fenantrenocarbonitrilo 4b-butil-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-7-(1-propinil)-, [4bR-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-, MS 322 $(M+1)^+$

Ejemplo 310 2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-(2-propeniloxi)-4b-propil-7-(1-propinil)-, [4bR-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 23010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 5,88-5,97 (m, 1H)

Ejemplo 311 Acido acético {[7-ciano-1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a propil-2-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, éster etílico [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 4,25 (s 1H)

Ejemplo 312 2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627 posterior salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 4-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo, Masa 442 $(M+1)^+$

Ejemplo 313 2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 0,88 (t, 3H J = 7,3), 6,43 (d 1H J = 8,3)

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15

Ejemplo 314 2-Fenantrenol, 7-(5-hexeniloxi)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 63, MS 415 $(M-17)^+$

Ejemplo 315 2-Fenantrenol, 7-[(4-etenilfenil)metoxi]-1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, (4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 39, MS 449 $(M-17)^+$

Ejemplo 316 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-(6-metil-2-piridinil)-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 317 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi N-(6-metil-2-piridinil)-4b-(fenilmetil)-7-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzabu u S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9. 00 Fa. 91 319 3819
Intérprete Jurado del idioma Ingles

propil-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 316 MS 534 $(M+1)^+$

Ejemplo 318 2-Fenantrenol 7-{[5-(2,6-dimetil-4-morfolinil)pentil]oxi}-1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2α 4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 12, MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplos 319-320

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 319-320 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 319 2,7-Fenantrenodiol 2-(4-fluorofenil)-1,2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)- MS 385 $(M-17)^+$

Ejemplo 320 2 7-Fenantrenodiol, 2-(4-fluorofenil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)- MS 385 $(M-17)^+$

Ejemplo 321 2-Fenantrenol, 4b 5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-fenil-4b-(fenilmetil)-, (4bS,8aR)-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 6,58-6 63 (m, 2H)

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplos 322-323

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 322-323 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 12

Ejemplo 322 2 Fenantrenol 1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-{[5-(1-piperidinil)pentil]oxi}-2-propil-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]- MS 504 $(M+1)^+$

Ejemplo 323 2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 propil-7-{[5 (1-pirrolidinil)pentil]oxi}-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]- MS 490 $(M+1)^+$

Ejemplo 324 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimien-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma ingles

los analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 332, MS 483 $(M-17)^+$

Ejemplo 325 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 324 MS 483 $(M-17)^+$

Ejemplo 326 2 Fenantrenocarboxamida, 7-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4b,5 6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 332, MS 483 $(M-17)^+$

Ejemplo 327 2-Fenantrenocarboxamida, N-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 326, MS 483 $(M-17)^+$

Ejemplos 328-331

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 328-331 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 332

Ejemplo 328 2-Fenantrenocarboxamida 7-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 329 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-(6-metil-2-piridinil)-4b-(fenilmetil)-7-(1-propi-nil)- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 330 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 331 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(6-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 479 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

Ejemplo 332 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-

Se añadieron 1 02 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 250 mg de 2-metil-3-aminometilpiridina en 5 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 100 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 5 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 90% en hexanos como eluyente proporcionó 99 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplos 333-336

Los compuestos de los Ejemplos 333-336 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 333 2-Fenantrenocarboxamida, N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 480 $(M+1)^+$

Ejemplo 334 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-(4-metil-2-pirimidinil)-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, MS 466 $(M+1)^+$

Ejemplo 335 2-Fenantrenocarboxamida, N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 480 $(M+1)^+$

Ejemplo 336 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propenil)-, {2R-[2α,2(E),4aα,10aβ]}-, MS 347 $(M-1)^+$

Ejemplo 337 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 332 MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 338 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Se añadieron 0 95 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 232 mg de 2-metil-3-aminometilpiridina en 10 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 300 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-(1-propil) , éster metílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, en 10 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de isopropanol al 10% y acetona al 1% en hexanos a isopropanol al 30% y acetona al 5% en hexanos como eluyente, proporcionó 303 mg (80%) del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco, $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 2 56 (s, 2H), MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 339 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 338 $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 2,56 (s 2H), MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplos 340-342

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 340-342 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 338

Ejemplo 340 2 Fenantrenocarboxamida, N-[(2-cloro-6-metil-4-piridinil)metil]-4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 517 (M)

Ejemplo 341 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7,8,8a,9,10-

Esther Gonzalez Co
a/c Elzeburu S A
Miguel Ange, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fa 91 319 38 19
Intérprete jurado d [illegible] ta inglesa

octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-4-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 342 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 343 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 342, MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplos 344-345

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 344-345 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 338

Ejemplo 344 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 345 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplos 346 347

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 346-347 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 346 — 2,7-Fenantrenodiol 1,2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-2-(4-metil-1-pentinil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 371 $(M-17)^+$

Ejemplo 347 — 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-2-(3-metil-1-butinil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 357 $(M-17)^+$

Ejemplo 348 — 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 487 $(M-17)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fax 91 319 38 10
Interpreta J

Ejemplos 349-350

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 349-350 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 238

Ejemplo 349 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-propil-N-pirazinil-[4bS (4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 350 — 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-2-piridinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 7 22 (d 1H, J = 1)

Ejemplos 351-353

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 351-353 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplo 351 — 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(2-metilpropil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\beta$ 10a$\alpha$)]-, MS 347 $(M-17)^+$

Ejemplo 352 — 2,7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2-(2-metilpropil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 347 $(M-17)^+$

Ejemplo 353 — 2,7-Fenantrenodiol 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(3-metilbutil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 361 $(M-17)^+$

Ejemplos 354-355

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 354-355 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 354 — 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(3-metil-1-butinil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 448 $(M-17)^+$

Ejemplo 355 — 2-Fenantrenol, 1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 496 $(M+1)^+$

Ejemplo 356 — 4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1,2,3,6,7 11b-hexahidro-9-hidroxi-3-(hidroximetil)-11b-(fenilmetil)-3-propil-, (3S-cis),

Esther Gonzalez Garc
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 - 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] 1 319 33 10
Interpre [illegible]

$^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 4,53 (dm, 1H, J = 13)

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 42

Ejemplos 357 358

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 357-358 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 357 2-Fenantrenoacetonitrilo, 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-, MS 346 (M-1)$^+$

Ejemplo 358 2-Fenantrenoacetonitrilo 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2,7 dihidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS,10aR)-, MS 346 (M-1)$^+$

Ejemplos 359-360

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 359-360 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 359 2,7-Fenantrenodiol, 2-ciclopentil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- (4aS,10aR)-, MS 359 (M-17)$^+$

Ejemplo 360 2 7-Fenantrenodiol, 2-ciclohexil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-, MS 389 (M-1)$^+$

Ejemplos 361-363

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 361-363 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 332

Ejemplo 361 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-4-piridinil-[4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 455 (M+1)$^+$

Ejemplo 362 2-Fenantrenocarboxamida, N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 523 (M)

Ejemplo 363 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-3-piridinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 455 (M+1)$^+$

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 7[illegible] Fax 91 319 38 10
Interpr. J. [illegible]

Ejemplos 364-365

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 364-365 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 364 2 Fenantrenol 1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(2-metilpropil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 365 2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-2-(3-metilbutil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 370 $(M+1)^+$

Ejemplos 366-368

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 366-368 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplo 366 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(4-metilpentil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 391 $(M-1)^+$

Ejemplo 367 2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(4-metilpentil)-4a-(fenilmetil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]-, MS 391 $(M-1)^+$

Ejemplo 368 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-4a-(fenilmetil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 393 $(M-1)^+$

Ejemplos 369-370

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 369-370 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 369 2-Fenantrenopropanol, 1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-2-hidroxi-a a-dimetil-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 486 $(M+1)^+$

Ejemplo 370 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(4-metilpentil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 484 $(M+1)^+$

Ejemplos 371-372

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 371-372 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 371 2 7-Fenantrenodiol, 2-(ciclopropilmetil)-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 91 319 38 1C
Intérprete Jurado inglés

1 2 3 4 4a,9,10,10a--octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 363 $(M+1)^+$

Ejemplo 372 2 7-Fenantrenodiol 2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2R-(2$\alpha$ 4a$\beta$,10a$\alpha$)]- MS 363 $(M+1)^+$

Ejemplo 373 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-2-(3-hidroxipropil)-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 365 $(M-1)^+$

Ejemplos 374-375

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 374-375 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 374 2,7 Fenantrenodiol, 2-(3,3-dimetil-1-butinil)-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 387 $(M-1)^+$

Ejemplo 375 2 7-Fenantrenodiol, 2-(3,3-dimetil-1-butinil)-1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$ 10a$\alpha$)]-, MS 387 $(M-1)^+$

Ejemplo 376 2-Fenantrenol, 2-(ciclopropiletinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 464 $(M+1)^+$

Ejemplo 377 2 7-Fenantrenodiol, 2-(2-ciclopropiletil)-1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 361 $(M-17)^+$

Ejemplos 378-379

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 378-379 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 378 2-Fenantrenol, 2-(3 3-dimetil-1-butinil)-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- $^1$H-NMR (400

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 7400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado de idioma inglés

MHz $CD_3OD$), $\delta$ 8,61 (s, 1H)

Ejemplo 379 2-Fenantrenopropanol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-hidroxi-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 458 $(M+1)^+$

Ejemplos 380 381

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 380-381 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 380 2 7-Fenantrenodiol 1,2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(feniletinil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 407 $(M-1)^+$

Ejemplo 381 2,7-Fenantrenodiol 1,2 3,4,4a,9 10 10a-octahidro-2-(feniletinil)-4a-(fenilmetil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\alpha$)]-, MS 407 $(M-1)^+$

Ejemplo 382 2,7-Fenantrenodiol, 2-(3,3-dimetilbutil)-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 391 $(M-1)^+$

Ejemplo 383 2-Fenantrenol, 2-(2-ciclopropiletil)-1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 450 $(M-17)^+$

Ejemplo 384 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a,9 10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- (S)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 3, Masa 321 $(M+1)^+$

Ejemplo 385 3H-Fenantrenona 4,4a,9,10-tetrahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-7-metoxi-, (S)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1 Masa 335 $(M+1)^+$

Ejemplos 386-387

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 386-387 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fax 91 319 38 10
Interprete Jurado de [illegible] a Inglés

Ejemplo 386 2(1H)-Fenantrenona 3,4 4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi 4a-[(4-hidroxifenil)metil]- (4aS)-, Masa 321 (M-1)$^+$

Ejemplo 387 2(1H)-Fenantrenona, 3 4,4a,9,10,10a-hexahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-7-metoxi-, (4aS)- Masa 335 (M-1)$^+$

Ejemplo 388 2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-2,3,4,4a,9,10-hexahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (2R-cis)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8, Masa 363 (M-17)$^+$

Ejemplo 389 2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6, Masa 325 (M+1)$^+$

Ejemplos 390-391

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 390-391 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

Ejemplo 390 2-Fenantrenol 2-(cloroetinil)-1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro 4a-[(4-hidroxifenil)metil]-7-metoxi- Masa 397 (M+1)$^+$

Ejemplo 391 2-Fenantrenol, 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-7-metoxi- Masa 397 (M+1)$^+$

Ejemplos 392-393

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 392-393 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplo 392 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil- (4aS)-, Masa 366 (M) 384 (M+18)$^+$

Ejemplo 393 2,7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS)-, Masa 366 (M), 384 (M+18)$^+$

Ejemplos 394-406

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 394-406 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3310
Interprete Jurado del idioma inglés

| | |
|---|---|
| Ejemplo 394 | 2(1H) Fenantrenona, 3,4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, oxima (4aS)- Masa 322 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 395 | 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, O-(fenilmetil)oxima, (4aS)-, Masa 412 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 396 | 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, O-[(4-nitrofenil)metil]oxima, (4aS)- Masa 457 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 397 | 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a 9 10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O-etiloxima, (S)-, Masa 364 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 398 | 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-1,7,10a-trihidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O-etiloxima Masa 398 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 399 | 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-1 7 10a-trihidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O-etiloxima, Masa 398 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 400 | Ácido benzoico, {3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}hidrazida, (4aS-trans) Masa 441 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 401 | 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a 9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- O-2-propeniloxima, (4aS-trans)-, Masa 378 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 402 | Acido acético, {[{3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}amino]-oxi}- (4aS-trans)-, Masa 396 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 403 | Ácido hidrazinacarboxílico, {3,4 4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-, éster etílico, (4aS-trans)-, Masa 409 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 404 | Ácido acético, {[{3,4,4a 9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}amino]-oxi}- éster metílico (4aS-trans)-, Masa 410 $(M+1)^+$ |
| Ejemplo 405 | 2(3H)-Fenantrenona, 4,4a 9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a- |

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Interpretación del inglés

[(4-hidroxifenil)metil]-, O-metiloxima, Masa 350 $(M+1)^+$

emplo 406 Ácido 3-piridinacarboxílico {3 4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi 4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-hidrazida (4aS-trans)-, Masa 442 $(M+1)^+$

jemplo 407 Acido acético, {4,4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(3H)-fenantreniliden}-, éster etílico [S-(E)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78, Masa 391 $(M+1)^+$

Ejemplo 408 Ácido acético, ciano , {3,4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-hidrazida, (4aS-trans)-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77, Masa 404 $(M+1)^+$

Ejemplo 409 2,7-Fenantrenodiol, 4a-[(4-aminofenil)metil]-1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6, Masa 322 $(M-1)^+$

Ejemplos 410-411

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 410-411 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

Ejemplo 410 Acido hidrazinacarboxílico {4 4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi 4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(3H)-fenantreniliden}-, éster etílico (S)-, Masa 407 $(M+1)^+$

Ejemplo 411 2(1H)-Fenantrenona, 4a-[(4-aminofenil)metil]-3 4,4a 9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-, O-etiloxima Masa 365 $(M+1)^+$

Ejemplos 412-413

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 412-413 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplo 412 2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-[{4-[(1 metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS,10aR)-, Masa 408 $(M+1)^+$

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

Ejemplo 413 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3 4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-[{4 [(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aR)- Masa 408 $(M+1)^+$

Ejemplos 414-415

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 414-415 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

Ejemplo 414 2(1H)-Fenantrenona 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]- O-etiloxima (4aS-trans)-, Masa 407 $(M+1)^+$

Ejemplo 415 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]- O-metiloxima (4aS-trans)- Masa 393 $(M+1)^+$

Ejemplos 416 418

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 416-418 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78

Ejemplo 416 2-Fenantrenol 4b 5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-propiliden-, [4bS,7Z)-, Masa 349 $(M+1)^+$

Ejemplo 417 2-Fenantrenol 7-butiliden-4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4bS,7Z)- Masa 363 $(M+1)^+$

Ejemplo 418 Acetonitrilo, {3 4 4a 9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-, [4aS-(2Z 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 363 $(M+18)^+$

Ejemplos 419-421

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 419-421 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 419 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-[{4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS,10aR)- Masa 450 $(M+1)^+$

Ejemplo 420 2,7-Fenantrenodiol 1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS,10aR)-, Masa 450 $(M+1)^+$

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 421 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS,10aR)-, Masa 409 $(M+1)^+$

Ejemplo 422 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-hidroxipropil)-, (4aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 30, Masa 400 $(M+18)^+$

Ejemplos 423-426

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 423-426 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 423 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS,10aR)- Masa 349 $(M+17)^+$

Ejemplo 424 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS,10aR)-, Masa 349 $(M+17)^+$

Ejemplo 425 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-{[4-{[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]amino}fenil]metil}-2-propil-, (4aS,10aR)-, Masa 491 $(M+1)^+$

Ejemplo 426 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS,10aR)-, Masa 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 427 2,7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-hidroxipropil)-, (4aS,10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 30 Masa 382 (M)

Ejemplos 428-429

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 428-429 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78

Ejemplo 428 2-Fenantrenol, 7-butiliden-4b,5,6 7,8,8a 9,10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]- [4bS-(4b$\alpha$,7Z,8a$\alpha$)]-, Masa 363 $(M+1)^+$

Ejemplo 429 2-Fenantrenol, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-pentiliden- [4bS-(4b$\alpha$,7Z,8a$\alpha$)]-,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado de Inglés

Masa 377 $(M+1)^+$

Ejemplos 430-432

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 430-432 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

Ejemplo 430 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O-(fenilmetil)oxima, (4aS-cis)- Masa 428 $(M+1)^+$

Ejemplo 431 2(1H)-Fenantrenona, 3 4 4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O-2-propeniloxima, (4aS-cis)- Masa 378 $(M+1)^+$

Ejemplo 432 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O-etiloxima, (4aS-cis)-, Masa 366 $(M+1)^+$

Ejemplo 433 2 7-Fenantrenodiol, 4a-[(3-aminofenil)metil]-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-2-propil-,(4aS,10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 366 $(M+1)^+$

Ejemplos 434-435

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 434-435 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 434 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-propinil}- (4aS,10aS)-, Masa 481 $(M+18)^+$

Ejemplo 435 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-propinil}-, (4aS,10aS)- Masa 481 $(M+18)^+$

Ejemplos 436-438

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 436-438 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 436 2 7-Fenantrenodiol, 2-butil-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4aS 10aS)-, Masa 380 (M)

Ejemplo 437 2 7-Fenantrenodiol 2-butil-1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4aS,10aS)-, Masa

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

381 $(M+1)^+$

Ejemplo 438 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metil-4-piperidinil)amino]fenil}metil]-2-propil-(4aS 10aR)- Masa 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 439 2,7-Fenantrenodiol, 4a-[(3-aminofenil)metil]-1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)- (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 362 $(M+1)^+$

Ejemplos 440-442

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 440-442 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 440 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-{[3-(metilamino)fenil]metil}-2-propil-, (4aS,10aS)-, Masa 380 $(M+1)^+$

Ejemplo 441 2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS,10aR)-, Masa 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 442 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS 10aR)-, Masa 408 $(M+1)^+$

Ejemplos 443-444

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 443-444 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 443 2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-(1-propinil)-(4aS,10aS)-, Masa 404 $(M+1)^+$

Ejemplo 444 2,7-Fenantrenodiol, 2-etinil-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-, (4aS 10aS)-, Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 445 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}metil]-2-propil-, (4aS,10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 462 $(M+14)^+$

Ejemplos 446-447

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9750 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado de Inglés

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 446-447 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

Ejemplo 446 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, O-etiloxima, (4aS-trans)-, Masa 350 $(M+1)^+$

Ejemplo 447 2(1H)-Fenantrenona 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, O-etiloxima (4aS-trans)- Masa 350 $(M+1)^+$

Ejemplos 448-449

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 448-449 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 448 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-piridiniletinil)-, (4aS,10aR)- Masa 410 $(M+1)^+$

Ejemplo 449 2,7-Fenantrenodiol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-, (4aS 10aR)-, Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 450 2-Fenantrenol, 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-7,7-dietoxi-4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro- (4bS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en la Preparación 5, Masa 424 $(M+1)^+$

Ejemplo 451 2-Fenantrenol 7 7-dietoxi-4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-4b-(fenilmetil)- (4bS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77 Masa 335 $(M-45)^+$

Ejemplo 452 2 7-Fenantrenodiol, 2-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 453 2-(1H)-Fenantrenona, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-, O-etiloxima, (4aS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77, Masa 393 $(M+1)^+$

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ang[illegible] 21 28010 Madrid
Tel 91 700[illegible] 1 31 3810
Intérprete

Ejemplos 454-456

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 454-456 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 454 2 7-Fenantrenodiol, 4a-[(4-aminofenil)metil]-1 2 3,4,4a,9 10,10a-octahidro-2-propil- (4aS 10aS)- Masa 348 $(M-17)^+$

Ejemplo 455 Acetamida, N-{4-[(1,3,4 9 10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-2 propil-4a(2H)-fenantrenil)metil]fenil}- (4aS 10aS)-, Masa 407 (M)

Ejemplo 456 Acetamida, N-[3-{[2-(acetiloxi)-1,3,4,9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-2-propil-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, (4aS 10aS)- Masa 450 $(M+1)^+$

Ejemplo 457 2 7-Fenantrenodiol 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-, (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 458 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS,10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 459 Acido carbámico, dimetil éster 7-(cloroetinil)-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58, Masa 438 $(M+1)^+$

Ejemplo 460 Acetamida N-[3-{[1,3,4 9 10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 386 $(M-17)^+$

Ejemplo 461 Ácido 1-pirrolidinacarboxílico éster 7-(cloroetinil)-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 91 319 3810
Intérp ele Jt ... de inglés

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58 Masa 464 (M)

Ejemplos 462-465

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 462-465 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 462 Cianamida {3 [(1 3,4,9 10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-propil-4a(2H)-fenantrenil)metil]fenil}- (4aS,10aS)-, Masa 389 $(M-1)^+$

Ejemplo 463 Cianamida {3-[(1 3 4 9 10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-propil-4a(2H)-fenantrenil)metil]fenil}- (4aS,10aS)-, Masa 389 $(M-1)^+$

Ejemplo 464 2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2-propil-4a-[{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]- (4aS,10aS)- Masa 450 $(M+1)^+$

Ejemplo 465 2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2-propil-4a-[{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]- (4aS 10aS)-, Masa 450 $(M+1)^+$

Ejemplo 466 Acido carbámico, dimetil- éster 4-{[7-{[(dimetilamino)-carbonil]oxi}-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2-hidroxi-2-propil-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenílico, (4aS 10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58, Masa 526 $(M+18)^+$

Ejemplo 467 2,7 Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS 10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 468 2(1H)-Fenantrenona, 4a-[(3-aminofenil)metil]-3,4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi- O-etiloxima, (4aS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77, Masa 365 $(M+1)^+$

Ejemplo 469 Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-[{4 [(1-metiletil)amino]fenil}metil]-7-propil-2-fenantrenílico (4bS,8aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fax 91 319 3619
Intérprete Jurado de Inglés

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58 Masa 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 470 2-Fenantrenol, 4b-[(3-aminofenil)metil]-7-(etoxiamino)-4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro- (4bS,8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, Masa 367 $(M+1)^+$

Ejemplos 471-472

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 471-472 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58

Ejemplo 471 Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b-[(3-aminofenil)metil]-7-(etoxiimino)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-2-fenantrenílico, (4aS-trans)-, Masa 436 $(M+1)^+$

Ejemplo 472 Acido carbámico, dimetil-, éster 4b-{[3-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil]metil}-7-(etoxiimino)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-2-fenantrenílico, (4aS-trans)-, Masa 407 $(M+1)^+$

Ejemplo 473 2 7-Fenantrenodiol 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)- (4aS,10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 474 Ácido carbámico dimetil- éster 4b-{[4-(dimetilamino)-fenil]metil}-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58, Masa 461 $(M+1)^+$

Ejemplo 475 2 Fenantrenol, 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-7-(etil-amino)-4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-, (4bS,8aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en la Preparación 4, Masa 379 $(M+1)^+$

Ejemplo 476 Acetamida, N-[4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-hidroxi-3-fenantrenil}-N-etil-, (4aR,10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 47, Masa 421 $(M+1)^+$

Ejemplo 477 Acetamida N-[4-{[1,3,4,9,10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fax 91 319 3810
Intérprete Ju [illegible] inglés

2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 404 $(M+1)^+$

Ejemplos 478-479

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 478-479 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58

Ejemplo 478 Acido 1-piperazinacarboxílico, 4-metil- éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico (4bS,8aR)-, Masa 516 $(M+1)^+$

Ejemplo 479 2 7-Fenantrenodiol 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-, 7-carbamato, (4aS,10aR)- Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 480 4-Morfolinacarboxamida, N-[4-{[1 3,4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 476 $(M+2)^+$

Ejemplo 481 Acido carbámico [3-(dimetilamino)propil]-, éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, (4bS 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 518 $(M+1)^+$

Ejemplo 482 Acetamida, N-{4-[{7-[(aminocarbonil)oxi]-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2-hidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil}metil]-fenil}-, (4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55, Masa 447 $(M+1)^+$

Ejemplo 483 Benzonitrilo, 4-{[1,3 4 9 10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-2-propil-4a(2H)-fenantrenil]metil}-, (4aS 10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 375 (M)

Ejemplos 484-487

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 484-487 se prepararon

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] 91 319 3810
Intérprete Jurado [illegible] inglés

mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 484 Acido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 530 $(M+1)^+$

Ejemplo 485 Acido 1 piperidinacarboxílico 4-(dimetilamino)-, éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b,5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 544 $(M+1)^+$

Ejemplo 486 Acido 1 piperazinacarboxílico, 4-acetil-, éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 544 $(M+1)^+$

Ejemplo 487 2,7-Fenantrenodiol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil} 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-, 7-(metilcarbamato) [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 447 $(M+1)^+$

Ejemplos 488-489

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 488-489 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6

Ejemplo 488 2(1H)-Fenantrenona 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-3 4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-, (4aS-trans)-, Masa 350 $(M+1)^+$

Ejemplo 489 Acido carbámico, [4-{[1,3,4,9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-2-oxo 4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, éster 1,1-dimetiletílico, (4aS-trans)-, Masa 423 $(M+2)^+$

Ejemplo 490 Acido carbámico, 1H-1 2 4-triazol-3-il, éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5,6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 500 $(M+1)^+$

Ejemplo 491 2 7-Fenantrenodiol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\alpha$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Ángel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] 91 319 38 00
Intérprete Jurado Inglés

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 395 $(M+2)^+$

Ejemplos 492-495

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 492-495 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 492 — 2 7 Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 362 (M)

Ejemplo 493 — Glicocola N-[3-{[1,3 4,9,10 10a-hexahidro-2-hidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}-fenil]-N-metil-, éster metílico, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 521 $(M+2)^+$

Ejemplo 494 — Glicocola N-[3-{[1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2-hidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-2 (1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}-fenil]-N-(2-metoxi-2-oxoetil)- éster metílico, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 579 $(M+2)^+$

Ejemplo 495 — Urea, N-[4-{[1 3 4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-N,N-dimetil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 435 $(M+2)^+$

Ejemplo 496 — Acetamida, 2-[{3-[{7-(2-amino-2-oxoetoxi)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2-hidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil}metil]-fenil}metilamino]- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55 Masa 491 $(M+2)^+$

Ejemplos 497-499

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 497-499 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 497 — Metanosulfonamida N-[4-{[1,3,4 9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 442 $(M+3)^+$

Ejemplo 498 — Acetamida, N-[4-{[1,3,4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 404 $(M+1)^+$

Ejemplo 499 — Acetamida, N-[4-{[1,3 4,9,10,10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, [2R-

Esther González García
a/c Elzabo S A
Miguel Ang[illegible] 2[illegible]010 Madrid
Tel 91 700[illegible] 91 319 3810
Interprete Jurado Inglés

(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 404 $(M+1)^+$

Ejemplo 500 Acido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 470 $(M-16)^+$

Ejemplo 501 2-Piridinacarboxamida N-[4-{[1,3,4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 434 $(M-32)^+$

Ejemplo 502 Ácido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b,5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, monohidrocloruro, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 506 $(M-17)^+$

Ejemplo 503 5-Isoxazolcarboxamida, N-[4-{[1 3,4,9,10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 459 $(M+3)^+$

Ejemplo 504 Acetamida, 2-{[4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55, Masa 404 $(M+1)^+$

Ejemplo 505 1(2H)-Pirimidinaacetamida N-[4-{[1,3 4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]-metil}fenil]-3 4-dihidro-5-metil-2,4-dioxo-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 546 $(M+18)^+$

Ejemplo 506 Ácido carbámico, dimetil- éster 2-{[7-{[(dimetilamino)-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurada de Inglés

carbonil]oxi}-4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-(1-propinil) 2-fenantrenil]-oxi}etílico, [4bS-(4b*α*,7*α* 8a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 576 $(M+1)^+$

Ejemplo 507 Acetamida N-[2-(dimetilamino)etil]-2-{[4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 476 $(M+2)^+$

Ejemplos 508-511

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 508-511 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 508 Ácido carbámico, [3-(dimetilamino)propil]-, éster 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]-, Masa 457 $(M-17)^+$

Ejemplo 509 Acido carbámico dimetil- éster 1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2,7-fenantrenodiílico [2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]-, Masa 489 $(M+1)^+$

Ejemplo 510 Acido carbámico [2-(4-morfolinil)etil]-, éster 4b 5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α*,7*α* 8a*β*)]-, Masa 485 $(M-17)^+$

Ejemplo 511 Acido carbámico [3-(1H-imidazol-1-il)propil]-, éster 4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]- Masa 498 $(M+1)^+$

Ejemplo 512 Ácido acético, {[4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, éster metílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 54, Masa 418 (M)

Ejemplo 513 1H-Imidazol-4-sulfonamida, N-[4-{[1 3,4,9,10,10a-

Esther González García
c/c Elzaburu S.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

hexahidro-2,7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]-metil}fenil]-1-metil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 523 $(M+18)^+$

Ejemplo 514 Acetamida N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, Masa 517 $(M+1)^+$

Ejemplo 515 Acetamida, 2,2'-{[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2,7-fenantrenodiil]bis(oxi)}bis-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55, Masa 459 $(M-1)^+$

Ejemplo 516 Acetamida N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-{[4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, Masa 512 $(M+1)^+$

Ejemplo 517 Acido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 461 $(M+1)^+$

Ejemplo 518 Acido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 517, MS 498 $(M+1)^+$

Ejemplos 519-523

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 519-523 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 519 Acetamida, 2-{[4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-[2-(3-

Esther Gon
a/c Elzaburu S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel. 91 700 9400 Fc 91 319 3810
Intérprete jurada del Ilustre Colegio

pirıdınıl)etıl]- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 509 (M+1)$^+$

Ejemplo 520 Piperazina 1-metil-4-{[{4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-acetil}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 487 (M+1)$^+$

Ejemplo 521 Acetamida, N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-{[4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 544 (M+1)$^+$

Ejemplo 522 Piperidina, 1-{[{4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]acetil}-4-(1-pirrolidinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 541 (M+1)$^+$

Ejemplo 523 Acetamida N-metoxi-2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 432 (M-1)$^+$

Ejemplo 524 2-Fenantrenol, 7-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)metoxi]-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 429 (M+1)$^+$

Ejemplos 525-526

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 525-526 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 525 Acido carbámico, [3-(1-pirrolidinil)propil]-, éster 4b 5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 501 (M+1)$^+$

Ejemplo 526 Acetamida N-hidroxi-2-{[4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 418 (M-1)$^+$

Ejemplos 527-528

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 527-528 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67

Ejemplo 527 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-, Masa

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] Fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

444 $(M+1)^+$, isómero del compuesto del título del Ejemplo 528

Ejemplo 528 — 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 (1-propinil)-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]- Masa 444 $(M+1)^+$, isómero del compuesto del título del Ejemplo 527

Ejemplos 529 535

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 529-535 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 529 — Acetamida N-(metilsulfonil)-2-{[4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]-oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 480 $(M-1)^+$

Ejemplo 530 — Acetamida 2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 531 — Acetamida, 2-{[4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-(3-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 532 — Acetamida, 2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-3-piridinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 481 $(M+1)^+$

Ejemplo 533 — Acetamida, 2-{[4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-pirazinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 482 $(M+1)^+$

Ejemplo 534 — Etanimidamida 2-{[4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 403 $(M+1)^+$

Ejemplo 535 — Acido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b-{[4-(acetilamino)fenil]metil}-4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 544 $(M+1)^+$

Ejemplo 536 — Ácido carbamotioico, dimetil- éster O-[4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico], [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] 319 38 70
Intérprete Jurado de inglés

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 434 $(M+1)^+$

Ejemplos 537-538

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 537-538 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 537 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-pirimidiniloxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 425 $(M+1)^+$

Ejemplo 538 2-Fenantrenol, 7-[(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 454 $(M+1)^+$

Ejemplo 539 Acetamida N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-{[4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, Masa 515 $(M+1)^+$

Ejemplo 540 Ácido carbámico [2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-, éster 4b 5 6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 541 3 Piridinacarboxamida 6-{[4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 542 Acido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 437 $(M+1)^+$

Ejemplos 543-544

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 543-544 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 69

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 [illegible] 91 3193610
Intérprete Jurado del Arabe inglés

Ejemplo 543 — 2-Fenantrenol, 7-{[5-{2-(dimetilamino)etil}-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 500 $(M+1)^+$

Ejemplo 544 — 2-Fenantrenol, 1,2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-{[5-(1-piperidinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-metoxi}-2 (1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 526 $(M+1)^+$

Ejemplo 545 — 2-Fenantrenol 7-[(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi]-1,2 3,4,4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 486 $(M+1)^+$

Ejemplos 546-547

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 546-547 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 72

Ejemplo 546 — 2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-{[3-(1-piperidinilmetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-metoxi}-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 526 $(M+1)^+$

Ejemplo 547 — 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[3-(2-piridinil)-1 2 4-oxadiazol-5-il]metoxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 506 $(M+1)^+$

Ejemplos 548-550

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 548-550 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 548 — Acido carbámico, [2-(3-piridinil)etil]-, éster 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 549 — Acido carbámico (2-piridinilmetil)- éster 4b 5 6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa

Esther González García
a/c Elzeburo, S.A.
Miguel Angel, 21 - 23 - Madrid
Tel 91 700 ... Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado de Inglés

481 $(M+1)^+$

Ejemplo 550 Ácido carbámico [2-(2-piridinil)etil]- éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil) 2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-, Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 551 2 Fenantrenol, 4b,5 6 7 8,8a,9 10-octahidro-4b-pentil-7-propil-, (4bR 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, Masa 313 $(M-1)^+$

Ejemplos 552-553

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 552-553 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 552 Acido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b 5 6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα,7α,8aβ)]-, Masa 439 $(M+1)^+$

Ejemplo 553 Ácido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 413 $(M+1)^+$

Ejemplo 554 2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(piraziniloxi)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 377 $(M+1)^+$

Ejemplo 555 Acido carbámico, (1H-tetrazol-5-ilmetil)- éster 4b,5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 470 $(M-1)^+$

Ejemplo 556 2-Fenantrenol, 7-[(4-cloro-2-pirimidinil)oxi]-1 2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 460 $(M+1)^+$

Fisher Clinical Services
a/c Pfizer
Miguel
tel 91,
Interpretación Jurada inglés

Ejemplos 557-558

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 557-558 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 72

Ejemplo 557 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-{[3-(1-piperidinilmetil)-1,2 4-oxadiazol-5-il]metoxi}-4a-propil-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 478 $(M+1)^+$

Ejemplo 558 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-{[3-(2-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-metoxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplos 559-561

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 559-561 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 559 Acido carbámico, (4-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 481 $(M+1)^+$

Ejemplo 560 Ácido carbámico, (3-piridinilmetil)- éster 4b,5,6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 481 $(M+1)^+$

Ejemplo 561 Ácido carbámico, (3-piridinilmetil)- éster 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 562 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-7-[(5-metoxi-2-pirimidinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 455 $(M+1)^+$

Ejemplo 563 Morfolina, 4-{[6-{[4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-3-piridinil]carbonil}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, Masa 537 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzabur S A
Miguel A [illegible] 21 28010 Madrid
Tel 91 [illegible] 3[illegible]
Interpreta[illegible]

Ejemplos 564-565

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 564-565 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 564 Ácido carbámico (2-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 565 Acido carbámico (4-piridinilmetil)-, éster 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 566 2-Fenantrenol 7-[(5-amino-1H-1,2 4-triazol-3-il)metoxi]-1,2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 62

Ejemplos 567-568

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 567-568 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 395 $(M+1)^+$

Ejemplo 567 Piridina 3,3 -{[1,2 3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2,7-fenantrenodiil]bis(oximetilen)}-bis-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 568 Piridina, 4,4'-{[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2,7-fenantrenodiil]bis-(oximetilen)}bis-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 569 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 4-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo MS, m/z 438 $(M+H)^+$

Ejemplo 570 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado de Ingles

pentil-2-propil-, [2R-(2α,4aα,10aα)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, Masa 313 $(M-17)^+$

Ejemplo 571 2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(piraziniloxi)-, [2R-(2α 4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 405 $(M+1)^+$

Ejemplo 572 Ácido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4bα 7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 573 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α 4aα,10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 574 Acido carbámico, [2-(4-piridinil)etil]- éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 575 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

Se añadieron 30 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 252 y 9,2 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 4% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 40 mg (65%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, Masa 419 $(M+2)^+$

Ejemplos 576-577

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 576-577 se prepararon

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 576 Acetamida, 2-{[4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-[2-(4-piridinil)etil]-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 509 $(M+1)^+$

Ejemplo 577 Acetamida 2-{[4b,5 6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-[2-(2-piridinil)etil]- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 509 $(M+1)^+$

Ejemplo 578 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo MS, m/z 438 $(M+H)^+$

Ejemplos 579-580

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 579-580 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 579 Ácido carbámico, [2-(2-piridinil)etil]-, éster 4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 476 $(M+2)^+$

Ejemplo 580 Ácido carbámico, [2-(4-morfolinil)etil]-, éster 4b 5 6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 581 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67, Masa 460 $(M+1)^+$

Ejemplo 582 2-Fenantrenol, 7-[(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)oxi]-1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 485 $(M+1)^+$

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplos 583-584

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 583-584 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 583 Acido carbámico, (4-piridinilmetil)-, éster 4b 5 6 7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 461 $(M+1)^+$

Ejemplo 584 Ácido carbámico, (3-piridinilmetil)- éster 4b,5,6 7 8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 461 $(M+1)^+$

Ejemplos 585-588

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 585-588 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 75

Ejemplo 585 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[3-(1-pirrolidinil)pirazinil]oxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 494 $(M+1)^+$

Ejemplo 586 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-oxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)] , Masa 494 $(M+1)^+$

Ejemplo 587 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)-2-piridinil]-oxi}- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 493 $(M+1)^+$

Ejemplo 588 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)pirazinil]oxi}-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 494 $(M+1)^+$

Ejemplo 589 2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(pirazinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 439 $(M+1)^+$

Ejemplos 590-591

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 590-591 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67

Esther González García
c/e Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9230 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Ejemplo 590 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-[2-(1-piperazinil)etoxi]-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 459 $(M+1)^+$

Ejemplo 591 Piperazina, 1-acetil-4-{2-[{4b,5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-etil} [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 592 2-Fenantrenol, 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(2-pirimidiniloxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 405 $(M+1)^+$

Ejemplo 593 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(pirazinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 419 $(M+1)^+$

Ejemplo 594 2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 575, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo Masa 418 $(M+1)^+$

Ejemplo 595 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 575, salvo porque se uso hidrocloruro de cloruro de 4-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo Masa 418 $(M+1)^+$

Ejemplos 596-599

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 596-599 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67

Ejemplo 596 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-(1-propinil)-7-{2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etoxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 537 $(M+1)^+$

Ejemplo 597 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(4-piridinilamino)etoxi]-, Masa 467 $(M+1)^+$ isómero del compuesto del título del Ejemplo 598

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 598 2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(4-piridinilamino)etoxi]-, Masa 467 $(M+1)^+$, isómero del compuesto del título del Ejemplo 597

Ejemplo 599 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-pentil-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 441 $(M+2)^+$

Ejemplos 600-601

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 600-601 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 600 2-Fenantrenol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(5-pirimidinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 419 $(M+1)^+$

Ejemplo 601 2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(4-pirimidinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 439 $(M+1)^+$

Ejemplos 602-603

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 602-603 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 75

Ejemplo 602 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[2-(1-pirrolidinil)-4-piridinil]-metoxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 507 $(M+1)^+$

Ejemplo 603 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]metoxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 487 $(M+1)^+$

Ejemplo 604 2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)- [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15, Masa 335 (M)

Ejemplo 605 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67 Masa 464 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado de ... ingles

Ejemplo 606 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-HCl

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 605, Masa 464 $(M+1- -HCl)^+$

Ejemplo 607 2-Fenantrenol 1 2,3 4,4a,9 10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2,4a-dipropil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67, Masa 416 $(M+1)^+$

Ejemplos 608-609

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 608-609 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 608 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-pentil-7-(2-piperidinilmetoxi)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 428 $(M+1)^+$

Ejemplo 609 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-[1-(4-piridinil)etoxi]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 610 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-pentil-2-propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67, Masa 444 $(M+1)^+$

Ejemplo 611 Acetamida N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-{[4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, Masa 521 $(M+1)^+$

Ejemplo 612 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-pentil-2-propil-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 422 $(M+1)^+$

Ejemplos 613-614

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 613-614 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15

Esther Gon... G r... a
a/c Elzaburu
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 613 2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-metoxi-4b-pentil-7-(1-propinil)- [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 367 $(M+18)^+$

Ejemplo 614 2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-metoxi-4b-pentil-7-propil-, [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 371 $(M+18)^+$

Ejemplos 615-619

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 615-619 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 615 2-Fenantrenol, 1,2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-propil-7-(piraziniloxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 429 $(M+1)^+$

Ejemplo 616 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-propil-7-(2-pirimidiniloxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 429 $(M+1)^+$

Ejemplo 617 2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-7-[(3-metil-pirazinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 439 $(M+1)^+$

Ejemplo 618 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(3-metil-2-quinoxalinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 489 $(M+1)^+$

Ejemplo 619 2-Fenantrenol, 7-[(3,6-dimetilpirazinil)oxi]-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 620 2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 621 2-Fenantrenol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito más adelante en el Ejemplo 627 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2-metil-3-picolilo en

Esther Gon-- z Ca c a
a/c Elzaburu S
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9 00 fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo Masa 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 622 2-Fenantrenol, 7-[(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1,2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 623 2-Fenantrenol, 1 2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-[(6-metil-2-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 624 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(6-metil-2-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 3-metil-2-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo (90% de rendimiento), MS, m/z 452 $(M+H)^+$

Ejemplos 625-626

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 625-626 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 625 2-Fenantrenol, 1 2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-propil-7-{[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]oxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 479 $(M-17)^+$

Ejemplo 626 2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-(1-propinil)-7-{[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]-oxi}-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 493 $(M+1)^+$

Ejemplo 627 2-Fenantrenol, 1 2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 17 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo a temperatura ambiental durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 30 mg del compuesto del título del Ejemplo 10 y 8 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre

Esther Gonzalez Curto
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3816
Intérprete Jurado del idioma inglés

$Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ utilizando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente proporcionó 32 mg (84%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, Masa 442 $(M+1)^+$

Ejemplo 628 2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo, Masa 442 $(M+1)^+$

Ejemplos 629-633

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 629-633 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 629 2-Fenantrenol 1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(6-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 630 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-7-[(6-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 452 $(M+1)^+$

Ejemplo 631 Piridina, 3,3'-{[1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2,7-fenantrenodiil]bis-(oximetilen)}bis-(6-metil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 557 $(M+1)^+$

Ejemplo 632 2-Piridinacarbonitrilo 6-{[{4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 633 2-Piridinacarbonitrilo, 6-{[{4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-metil}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 481 $(M+18)^+$

Ejemplos 634-646

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 634-646 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 634 2-Fenantrenol 7-[(3-amino-4-metil-2-piridinil)oxi]-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 457 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez Pardo
c/c Elzaburu S.L.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Ejemplo 635 2-Fenantrenol, 7-[(3-amino-2-piridinil)oxi]-1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 636 3-Piridinacarbonitrilo 6-metil-2-{[4b 5,6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 637 3-Piridinacarbonitrilo, 6-metil-2-{[4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 638 3-Piridinacarbonitrilo 2-{[4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 639 2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-[2-(trifluorometil)fenoxi]-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 496 $(M+1)^+$

Ejemplo 640 2-Piridinacarbonitrilo, 6-{[4b,5,6 7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, Masa 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 641 2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-oxi}- Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 642 2 Piridinacarbonitrilo 6-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 471 $(M+18)^+$

Ejemplo 643 3-Piridinacarbonitrilo, 4,6-dimetil-2-{[4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 477 $(M+1)^+$

Ejemplo 644 3-Piridinacarbonitrilo, 6-{[4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 645 3-Piridinacarbonitrilo, 6-{[4b,5,6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-

Esther Gonz... de Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 ... 00 Fax 91 319 3810
Interprete titulada de ... ...ca inglés

(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 646 3 Piridinacarbonitrilo 4,6-dimetil-2-{[4b 5 6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 481 $(M+1)^+$

Ejemplos 647-649

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 647-649 se prepararon mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 647 2-Fenantrenol 7-[(2 6-dicloro-4-pirimidinil)metoxi]-1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 511 (M)

Ejemplo 648 2-Fenantrenol 7-[(2 6-dimetoxi-4-pirimidinil)metoxi]-1 2 3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 503 $(M+1)^+$

Ejemplo 649 2-Fenantrenol, 7-[(2-cloro-6-metil-4-piridinil)metoxi]-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 490 (M)

Ejemplo 650 2-Fenantrenol 7-[(6-cloro-2-piridinil)oxi]-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 444 $(M-18)^+$

Ejemplo 651 2 Piridinacarbonitrilo 3-{[{4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-metil}- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2 ciano-3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo (90% de rendimiento) MS, m/z 463 $(M+H)^+$

Ejemplo 652 2-Piridinacarbonitrilo 3-{[{4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2-ciano-3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo Masa 449 $(M-17)^+$

Ejemplos 653-660

Esther C...
a/c Eliz...
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 653-660 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 653 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro 7-[(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 486 $(M+1)^+$

Ejemplo 654 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-4-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 655 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-quinoleinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 488 $(M+1)^+$

Ejemplo 656 2-Fenantrenol, 1 2 3 4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(2-quinoleinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 657 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-[(2-metoxi-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 472 $(M+1)^+$

Ejemplo 658 2-Fenantrenol, 1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7 (pirazinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 659 2(1H)-Piridinona 3-{[{4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-[4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 660 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(4-pirimidinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 661 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(3-metoxi-1-propinil)-4a-(fenilmetil))-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 359 $(M-17)^+$

Ejemplo 662 3-Piridinacarboxamida, 6-metil-2-{[4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 2810
Intérprete Jurado del idioma inglés

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 485 $(M+1)^+$

Ejemplos 663-665

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 663-665 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 663 2-Fenantrenol, 7-[(4 6 dimetil-2-pirimidinil)metoxi]-1,2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 471 $(M+1)^+$

Ejemplo 664 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(3-quinoleinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 665 2-Fenantrenol, 1 2 3 4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(4-quinoleinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 666 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(3-metil-2-quinoxalinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 493 $(M+1)^+$

Ejemplo 667 2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 428 $(M-17)^+$

Ejemplo 668 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3 4 4a,9 10,10a-octahidro-2-(3-metoxipropil)-4a-(fenilmetil))- [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, Masa 363 $(M-17)^+$

Ejemplo 669 2 7-Fenantrenodiol, 2-(etoxietinil)-1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil))-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 359 $(M-17)^+$

Ejemplos 670-671

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 670-671 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3818
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Ejemplo 670 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3-fenil-2-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 405 $(M-17)^+$

Ejemplo 671 2 7-Fenantrenodiol, 2-(etoxietil)-1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil))- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 363 $(M-17)^+$

Ejemplo 672 3-Piridinacarbonitrilo, 6-{[{4b 5 6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 673 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metoxipropil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 15 mg de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 668 y 7 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ utilizando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente, proporcionó 30 mg (87%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 472 $(M+1)^+$

Ejemplo 674 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-7-[(6-metoxi-2-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 472 $(M+1)^+$

Ejemplos 675-677

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 675-677 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

Ejemplo 675 2 7-Fenantrenodiol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil)-1 2 3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil))-,[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 375 $(M-17)^+$

Esther González García
a/c Elzeburo
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9700 Fax 91 319 3910
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 676 2,7-Fenantrenodiol 2-(etoximetil)-1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil))-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 349 $(M-17)^+$

Ejemplo 677 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil))-2-[(2,2 2-trifluoroetoxi)metil]-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 403 $(M-17)^+$

Ejemplo 678 2 7 Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-piperidinilmetil)-4a-(fenilmetil))- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 83 Masa 406 $(M+1)^+$

Ejemplos 679-682

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 679-682 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

Ejemplo 679 2 7 Fenantrenodiol 1 2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-2-{[2 (1 metiletoxi)etoxi]metil}-4a-(fenilmetil))- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 423 $(M+1)^+$

Ejemplo 680 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-2-(metoximetil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 444 $(M+1)^+$

Ejemplo 681 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 682 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-[(2-metoxietoxi)metil]-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)-, Masa 397 $(M+1)^+$

Ejemplo 683 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-5-tiazolil)metoxi]-4a (fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 462 $(M+1)^+$

Ejemplos 684-685

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 684-685 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 72

Ejemplo 684 2-Fenantrenol, 7-{[5-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-

Esther González García
c/c Elzaburu S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 00
Intérprete Jurado del idioma inglés

il]metoxi}-1,2,3 4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 489 $(M+1)^+$

Ejemplo 685 2-Fenantrenol 7-{[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,2 4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 510 $(M-17)^+$

Ejemplo 686 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(3-metoxi-1 propinil)-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 76, Masa 468 $(M+1)^+$

Ejemplo 687 2 Fenantrenol 4b,5,6 10-tetrahidro-7-fenil-4b-(fenilmetil)- (S)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 364 $(M+1)^+$

Ejemplos 688-691

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 688-691 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 51

Ejemplo 688 2(1H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-3,4 4b 5 6,7,8 8a 9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, {4bS-[4b$\alpha$(E),7$\alpha$,8a$\beta$]}-, véase además el Ejemplo 51

Ejemplo 689 2(3H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-4,4a,4b,5 6,7,8,8a,9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- [4bS(E),7S,8aR]-, MS 312 $(M+1)^+$

Ejemplo 690 2(3H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-4,4a 4b 5,6,7,8 8a 9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- {4aR-[4a$\alpha$,4b$\beta$(E),7$\beta$,8a$\alpha$]}-, véase además el Ejemplo 51

Ejemplo 691 2(1H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-3 4 4b 5,6 7 8 8a,9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, {4bS-[4b$\alpha$(E),7$\beta$,8a$\beta$]}- MS 313 $(M+1)^+$

Ejemplo 692 2(3H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzaburu S.L.
Miguel Angel 1, 21 2do D Madrid
Tel 91 700 9 00 fax 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

4 4a 4b,5,6,7,8,8a 9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil) oxima [4bS(E),7R 8aR]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77 MS 328 $(M+1)^+$

Ejemplos 693-695

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 693-695 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 693 — 2-Fenantrenol, 4b 5,6,8a,9,10-hexahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-propil-, (4bS-cis)-, MS 349 $(M+1)^+$

Ejemplo 694 — 2 7-Fenantrenodiol, 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-2-propil-, (4aS,10aS)- MS 370 $(M+1)^+$ isómero del producto del título del Ejemplo 695

Ejemplo 695 — 2 7-Fenantrenodiol, 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-2-propil-, (4aS,10aS)-, MS 370 $(M+1)^+$ isómero del producto del título del Ejemplo 694

Ejemplo 696 — 2-Fenantrenol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-7-(2-hidroxietoxi)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- véase además el Ejemplo 60

Ejemplos 697 699

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 697-699 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 697 — 2 7-Fenantrenodiol 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-1,1 4a-trimetil 2-(1-propinil)-, MS 299 $(M+1)^+$

Ejemplo 698 — 2 7-Fenantrenodiol 2-(3-fluoro-3-metil-1-butinil)-1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 394 $(M+1)^+$

Ejemplo 699 — 2,7-Fenantrenodiol, 2-(3-fluoro-3-metil-1-butinil)-1 2 3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$ 10a$\alpha$)]-, MS 394 $(M+1)^+$

Ejemplo 700 — 2-Fenantrenol, 2-(3,3-dimetilbutil)-1,2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7 (3-piridinilmetoxi)-, [2R-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 701 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(2-feniletil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 414 $(M+1)^+$

Ejemplo 702 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-[(metiltio)metil]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81, MS 370 $(M+1)^+$

Ejemplos 703-705

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 703-705 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 703 2-Fenantrenol, 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(2-feniletil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 505 $(M+1)^+$

Ejemplo 704 2-Fenantrenol 1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-5-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)] , MS 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 705 2-Fenantrenol 7-{[5-(1,1-dimetiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1,2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 490 $(M+1)^+$

Ejemplo 706 2-Fenantrenol, 7-{[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 69, MS 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 707 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(3-metoxi-1-propinil)-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplos 708-710

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38
Intérprete Jurado del idioma inglés

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 708-710 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

Ejemplo 708 — 2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil] 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R (2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 709 — 2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 513 $(M+1)^+$

Ejemplo 710 — 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-2-[(1-metiletoxi)metil]-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 711 — 2-Fenantrenol 2-(azidometil)-1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 82, MS 473 $(M+1)^+$

Ejemplos 712-717

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 712-717 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

Ejemplo 712 — 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-[(2-piridinilmetoxi)-metil]- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 522 $(M+1)^+$

Ejemplo 713 — Propanonitrilo, 3-{[1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-hidroxi-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-fenantrenil]-metoxi}-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 484 $(M+1)^+$

Ejemplo 714 — 2-Fenantrenol 2-[(ciclopentiloxi)metil]-1,2,3,4,4a,9,10 10a--octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 499 $(M+1)^+$

Ejemplo 715 — 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-2-{[(3-metil 3-oxetanil)metoxi]metil}-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinil-metoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 515 $(M+1)^+$

Ejemplo 716 — 2 Fenantrenol, 2 [(1 1-dimetiletoxi)metil]-1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 487 $(M+1)^+$

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 717 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(fenoximetil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 507 $(M+1)^+$

Ejemplo 718 Acido 1H-benzo[e]indeno-2-carboxílico, 2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-9b-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, éster metílico, [2R-(2$\alpha$,3a$\alpha$ 9b$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 429 $(M+1)^+$

Ejemplo 719 Espiro[1 3-dioxolan-2 2'(1 H)-fenantren]-7' ol, 3 ,4' 4'a 9' 10 ,10'a-hexahidro-4'a-(fenilmetil) (4'aS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7 MS 351 $(M+1)^+$

Ejemplo 720 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-2-(1H-imidazol-1 ilmetil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 48, MS 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 721 2,7 Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, véase además el Ejemplo 48

Ejemplo 722 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-[2-(2-piridinil)etil]- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 415 $(M+1)^+$

Ejemplos 723-724

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 723-724 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 506 $(M+1)^+$

Ejemplo 723 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-[2-(2-piridinil)etil]-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Ejemplo 724 2-Fenantrenol, 1 2 3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2-[(metiltio)metil]-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 461 $(M+1)^+$

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 725 2-Fenantrenol 2 [(ciclobutiloxi)metil]-1,2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadieron 0,019 ml de ciclobutanol a 85°C durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 20 mg del compuesto del título de la Preparación 20 y 6 mg de Na en 1 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando acetona al 8% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 18 mg (76%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, Masa 484 $(M+1)^+$

Ejemplos 726 734

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 726-734 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725

Ejemplo 726 2-Fenantrenol, 2-[(2-fluoroetoxi)metil]-1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 477 $(M+1)^+$

Ejemplo 727 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-2-{[2-(metiltio)etoxi]metil}-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R--(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 505 $(M+1)^+$

Ejemplo 728 2-Fenantrenol, 2-[(2 2-dimetilpropoxi)metil]-1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 729 2-Fenantrenol 2-[(2-etilbutoxi)metil]-1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 515 $(M+1)^+$

Ejemplo 730 2-Fenantrenol, 2-[(2-butiniloxi)metil]-1,2,3,4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 731 2-Fenantrenol, 2-[(ciclohexilmetoxi)metil]-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 527 $(M+1)^+$

Ejemplo 732 2-Fenantrenol, 2-[(ciclopentilmetoxi)metil]-1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 513 $(M+1)^+$

Ejemplo 733 2-Fenantrenol 2-[(ciclobutilmetoxi)metil]-1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 499 $(M+1)^+$

Ejemplo 734 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-{[(3-fenil-1-propinil)oxi]metil}-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 545 $(M+1)^+$

Ejemplo 735 2-Fenantrenol 2-(3-fluoro-3-metil-1-butinil)-1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplos 736-738

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 736-738 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 736 2-Fenantrenol 1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 481 $(M+1)^+$

Ejemplo 737 2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(1H-1 2 4-triazol-1-ilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)] , MS 482 $(M+1)^+$

Ejemplo 738 Piridina 3-{[(3',4 ,4'a 9',10',10'a-hexahidro-4 a-(fenilmetil)espiro[1 3-dioxolan-2,2'(1'H)-fenantren]-7'-il}oxi]metil}-, (4'aS-trans)-, MS 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 739 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se añadieron 11 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 676 y 5 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa ($SiO_2$) utilizando EtOAc al 45% en hexanos como eluyente, proporcionó 24 mg

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

(96%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 740 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 741 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67 MS 481 $(M+1)^+$

Ejemplos 742 744

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 742-744 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 742 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(piraziniloxi) [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 446 $(M+1)^+$

Ejemplo 743 2-Fenantrenol, 7-[(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1,2,3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, MS 475 $(M+1)^+$

Ejemplo 744 3-Piridinacarboxamida, 6-{[7-(etoximetil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 488 $(M+1)^+$

Ejemplo 745 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-[(metilsulfonil)metil]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

Se añadio ácido meta-cloroperoxibenzoico (58 mg) a temperatura ambiental, bajo nitrogeno al producto del título del Ejemplo 702 (20 mg) en $CH_2Cl_2$ y se controló la reacción por TLC Una vez consumido el material de partida se sofocó la reacción con una disolución de bisulfito sódico al 10% y se sometió la mezcla a extraccion con $CH_2Cl_2$ (3x) Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas con $Na_2SO_4$ filtradas y concentradas Una purificación por cromatografía de resolución rapida con MeOH al 10% en $CH_2Cl_2$ proporcionó 15 mg de sólido blanco, Masa 402

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

$(M+1)^+$

Ejemplo 746 2-Fenantrenol 2-(ciclopropiletinil)-1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se utilizó el compuesto del título del Ejemplo 150 Masa 478 $(M+1)^+$

Ejemplos 747-748

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 747-748 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 747 2-Fenantrenol 2 (ciclopropiletinil)-1 2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 748 2-Fenantrenol 2-(2-ciclopropiletil)-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 749 2-Fenantrenol, 2-(2-ciclopropiletil)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque, como material de partida se usó el producto del título del Ejemplo 377, Masa 482 $(M+1)^+$

Ejemplo 749a 2-Fenantrenol, 1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (2R 4aS,10aR)-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque, como material de partida, se usó el producto del título del Ejemplo 799 Masa 482 $(M+1)^+$

Ejemplo 749b 2-Piridinacarbonitrilo, 3-{[{(4bS 7R 8aR)-4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenil}oxi]metil}-

Se añadieron 400 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-cianol-3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 222 mg del compuesto del título del Ejemplo 750 y 55 mg de NaH al 60% en 5

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía en columna, utilizando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporcionó 220 mg (74%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 439 $(M+1)^+$

Ejemplo 750 2 7 Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 323 $(M+1)^+$

Ejemplo 751 2-Fenantrenol 2-[(ciclobutiloxi)metil]-1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(1-óxido-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 503 $(M+1)^+$

Ejemplo 752 Ácido carbámico dimetil- éster 7-(etoximetil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58 MS 439 $(M+1)^+$

Ejemplo 753 2-Fenantrenol, 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-(1-metil-etoxi)-4a-(fenilmetil)-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 473 $(M+1)^+$

Ejemplo 754 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-{[2-(1H-pirazol-1-il)etoxi]metil}-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725, MS 525 $(M+1)^+$

Ejemplo 755 Acido 2-fenantrenocarboxílico, 7-(ciclopropiletinil)-4b 5 6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-, éster metílico [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14 MS 416 $(M+1)^+$

Ejemplo 756 2-Fenantrenol 1,2,3 4 4a 9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3--piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(3 3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se usó el producto del título del Ejemplo 348, MS 510 $(M+1)^+$

Ejemplo 757 2-Fenantrenol 1,2 3 4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-2-(3,3 3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 497 $(M+1)^+$

Ejemplo 758 2-Fenantrenometanol 7-(ciclopropiletinil)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-$\alpha$ $\alpha$-dimetil-4b-(fenilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 19 MS 415 $(M+1)^+$

Ejemplos 759-760

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 759-760 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725

Ejemplo 759 2-Fenantrenol, 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-4-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 505 $(M+1)^+$

Ejemplo 760 2-Fenantrenol, 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-7-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 489 $(M+1)^+$

Ejemplo 761 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1,2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-[(2-metil-4-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81, MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 762 2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 10
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R- -(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725, MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 763 2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1,2,3 4 4a,9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se utilizó el producto del título del Ejemplo 675, Masa 498 $(M+1)^+$

Ejemplo 764 2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro 7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

Se añadieron 9 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-metil-3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche con agitación y bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 676 y 3 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa ($SiO_2$) utilizando EtOAc al 55% en hexanos como eluyente proporcionó 21 mg (81%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, MS 472 $(M+1)^+$

Ejemplo 765 2-Fenantrenocarboxamida, 7-(etoximetil)-4b 5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, MS 472 $(M+1)^+$

Ejemplo 766 2-Fenantrenol, 2-(2-ciclopropiletil)-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metilfenil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 482 $(M+1)^+$

Ejemplo 767 2-Fenantrenol, 2-(2-ciclopropiletil)-1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-7-(fenilmetoxi)-4a-(fenilmetil)-, [2R-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

(2*α* 4a*α*,10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 468 $(M+1)^+$

Ejemplo 768 2 Fenantrenocarbonitrilo, 7-(etoximetil)-4b,5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 377 $(M+1)^+$

Ejemplos 769-770

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 769-770 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725

Ejemplo 769 2-Fenantrenocarbonitrilo 4b 5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-[(2 2 2-trifluoroetoxi)metil], [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]- MS 430 $(M+1)^+$

Ejemplo 770 2-Fenantrenocarbonitrilo 7-[(ciclopropilmetoxi)metil]-4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-, MS 403 $(M+1)^+$

Ejemplo 771 2-Fenantrenocarboxamida, 7-(2-pentil)-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- [4bS-(4b*α*,7*α* 8a*β*)]-

Se añadieron 2 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 150 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(pentil)- éster metílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-, en 7 ml de diclorometano La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas Se añadió 1 ml más de disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas más Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente proporcionó 172 mg (94%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 511 $(M+1)^+$

Ejemplo 771A-1 Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5 6,7,8,8a,9,10-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma Inglés

octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(butil)-, éster metílico, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14 MS 421 $(M+1)^+$

Ejemplo 771A-2 2-Fenantrenocarboxamida, 7-butil-4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS 7R,8aR)

Se añadieron 3 ml de una disolución 0 5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio, preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 210 mg del compuesto del título del Ejemplo 771A-1 en 10 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 163 mg (63%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 497 $(M+1)^+$

Ejemplo 771B 2-Fenantrenocarboxamida, 7-(ciclopropiletinil)-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7R 8aR)- (véase el Esquema C C-5 → C-8)

Se añadieron 3 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 200 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6,7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(ciclopropil-etinil)-, éster metílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, en 10 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion mediante cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 196 mg (81%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 505 $(M+1)^+$

Esther Gonzalez García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Ejemplo 771C 1 Ácido metanosulfónico trifluoro éster 4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (3 3,3-trifluoropropil)-2-fenantrenílico, (4bS 7S 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 13 MS 537 $(M+1)^+$, $^1$H-NMR (400 MHz, $d_6$-acetona) $\delta$ 7,18 (d, 1H, J = 2 9) 6 83 (dd 1H J = 2,9 8 7) 6 43 (d, 1H, J = 8 7)

Ejemplo 771C-2 Acido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-, éster metílico (4bS,7S 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 14 MS 447 $(M+1)^+$, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 7,75 (d, 1H, J = 1 7) 7 40 (dd 1H J = 1 7 8 2), 6,39 (d 1H, J = 8,2)

Ejemplo 771C 3 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-, (4bS,7S,8aR)-

Se añadieron 4 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3-iminometilpiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 286 mg del compuesto del título del Ejemplo 771C-2 en 12 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos, proporcionó 272 mg (79%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 537 $(M+1)^+$

Ejemplo 771D 2 Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(propoximetil)-N-3-piridinil-, (4bS 7R 8aR)-

Se añadieron 4 ml de una disolución 0 5 M de amiduro de 3-aminopiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772 a una disolución agitada de 50 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

7-(propoximetil) éster metílico [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- en 5 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reaccion se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa ($SiO_2$) con MeOH al 3% en diclorometano proporcionó 9 mg (16%) del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco, MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 771E 1 Ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(metil)-, éster metílico, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7 81 (s 1H) 3 90 (s, 1H), 1 29 (s 1H), MS 365 $(M+1)^+$

Ejemplo 771E-2 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS 7R,8aR)-

Se añadieron 8 2 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 300 mg del compuesto del título del Ejemplo 771E-1 en 16 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos, proporcionó 344 mg (92%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 455 $(M+1)^+$

Ejemplo 772 2-Fenantrenocarboxamida, 7-(etoximetil)-4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-8a-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

Se añadieron 8,25 g de 2-metil-3-aminometilpiridina en 80 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$, a una disolución agitada de 31 ml de trimetilaluminio 2 0 M en tolueno y 24 ml de diclorometano La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora para obtener una disolución de

Esther González Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 23010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio Se cargó otro matraz con 1,68 g de ácido 2 fenantrenocarboxílico 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(etoximetil)-, éster metílico [4bS-(4bα 7α,8aβ)]- en 80 ml de diclorometano A esta disolución se añadieron 32 ml de disolución de amiduro de 2-metil-3 aminometilpiridina-aluminio preparada del modo anteriormente descrito Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con diclorometano secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos, proporcionó 1 9 g (96%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco, MS 499 $(M+1)^+$

Ejemplo 773 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a,9 10 10a-octahidro-2-[(1-metiletoxi)metil]-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-

Se añadieron 10 ml de isopropanol a 85°C durante la noche, bajo una atmosfera de $N_2$, a una disolución de 500 mg del producto del título de la Preparación 21 y 135 mg de Na en 5 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en cloruro de metileno como eluyente, proporcionó 528 mg (93%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, Masa 486 $(M+1)^+$

Ejemplo 774 2-Fenantrenol, 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetoxi)-metil]- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 773, MS 525 6 $(M+1)^+$

Ejemplo 775 2(3H)-Fenantrenona, 4a-[(4-isopropilaminofenil)metil]-4,4a 9 10-tetrahidro-7-hidroxi- (S)- MS 362 $(M+H)^+$, véase además la Preparación 4

Ejemplo 776 2 7-Fenantrenodiol 4a-[(4-aminofenil)metil]-1,2 3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)-,[2R-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(2*α*,4a*α* 10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 462 $(M+1)^+$

Ejemplo 777 2-Fenantrenol, 7-[(2-cloro-4-pirimidinil)oxi]-1 2 3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2*α* 4a*α*,10a*β*)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, MS 460 $(M+1)^+$

Ejemplo 778 3H-Nafto[2,1-b]pirán-3-ona, 1,2,4a,5,6,10b-hexahidro-8-hidroxi-10b-(fenilmetil)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 3, MS 309 $(M+1)^+$

Ejemplo 779 1H-Nafto[2 1-b]pirán-3,8-diol 2 3 4a 5 6,10b-hexahidro-10b-(fenilmetil)-3-(1-propinil)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 349 $(M+1)^+$

Ejemplo 780 1H-Nafto[2 1-b]pirán-8-ol, 2 3 4a 5,6 10b-hexahidro-10b-(fenilmetil)-3-[(fenilmetil)imino]- (4aS,10bR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77 MS 397 $(M+1)^+$

Ejemplo 781 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(metoximetil)-4a-(fenilmetil)-, (2S 4aS,10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81, MS 353 $(M+1)^+$

Ejemplo 782 Benzonitrilo, 4-{[(2R 4aS)-3,4,9,10-tetrahidro-2,7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 5 MS 370 $(M+1)^+$

Ejemplo 783 2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b-[(4-cianofenil)metil]-4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, (4bS,7R 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 381 $(M+1)^+$

Ejemplo 784 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6 7,8 8a,9 10-octahidro-7-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(propoximetil)-, (4bS 7R,8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, MS 514 $(M+1)^+$

Ejemplo 785 2-Fenantrenol 1,2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-2-(1-pentinil)-4a-(fenilmetil)-, (2R 4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 481 $(M+1)^+$

Ejemplos 786-793

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 786-793 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 786 2 Fenantrenocarboxamida 7-(1-butinil)-4b,5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS,7R 8aR)-, MS 494 $(M+1)^+$

Ejemplo 787 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-[(2 2,2-trifluoroetoxi)metil]- (4bS,7R,8aR)-, MS 554 $(M+1)^+$

Ejemplo 788 2-Fenantrenocarboxamida, 7-[(ciclopropilmetoxi)metil]-4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS,7R 8aR)-, MS 526 $(M+1)^+$

Ejemplo 789 2 Fenantrenocarboxamida, 7-[(ciclopropilmetoxi)metil]-4b,5 6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil- (4bS 7R,8aR)- MS 498 $(M+1)^+$

Ejemplo 790 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-[(1-metiletoxi)metil]-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS,7R,8aR)- MS 514 $(M+1)^+$

Ejemplo 791 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil- (4bS,7R,8aR)- MS 428 $(M+1)^+$

Ejemplo 792 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(3-metilbutil)-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

(fenilmetil)-, (4bS 7R 8aR)-, MS 512 $(M+1)^+$

Ejemplo 793 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(3-metil-1-butinil)-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS 7R,8aR)- MS 508 $(M+1)^+$

Ejemplo 794 2-Fenantrenol 2-(1-butinil)-1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7 [(2-metil 3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-(2R 4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 795 2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-[(2-metilpropoxi)metil]-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS 7R 8aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81, MS 528 $(M+1)^+$

Ejemplos 796-798

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 796-798 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 796 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)-, (2R,4aS,10aS)- MS 323 $(M+1)^+$

Ejemplo 797 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)-, (2S,4aS,10aS)-, MS 323 $(M+1)^+$

Ejemplo 798 2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-metil-4a-propil- (2R,4aR 10aS)-, MS 275 $(M+1)^+$

Ejemplo 799 2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (2R,4aS,10aR)-

Se añadieron 194 mg de TBAF a 0°C durante 10 minutos bajo una atmosfera de nitrógeno a una disolución de 455 mg del producto del título del Ejemplo 6 en 20 ml de THF anhidro y 15 ml de trifluorometil-trimetilsilano 1 M Luego se agito la mezcla a temperatura ambiental durante 3 horas Se añadieron dos equivalentes de TBAF y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora Se concentro la mezcla y una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de hexanos al 100% a acetato de etilo al 20% en hexanos proporcionó 518 mg (93%) del producto del título en forma de sólido esponjoso blanco, MS, m/z 375 $(M-1)^+$

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Ejemplo 800 2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (4aS 10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 799 MS 377 $(M+1)^+$

Ejemplo 801 2 Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-2-metil-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- (2R,4aS 10aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 429 $(M+1)^+$

Ejemplo 802 2-Fenantrenocarboxamida, 7-(etoxiimino)-4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS,7Z 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 803A Ácido metanosulfónico, trifluoro, éster 4b 5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-2-fenantrenílico (4b*α* 7*α*,8a*β*)-

Se agitó a temperatura ambiental durante la noche, bajo $N_2$, una disolución de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 799 55 mg de $K_2CO_3$ y 43 mg de triflato de 4-nitrofenilo en 5 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolucion saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa usando EtOAc al 25% en hexanos como eluyente proporcionó 45 mg (66%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco, MS 509 $(M+1)^+$

Ejemplo 803B Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-, éster metílico [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]-

Partiendo del producto del título del Ejemplo 803A y usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 14 se obtuvo el producto del título de este ejemplo MS 419 $(M+1)^+$

Ejemplo 803C 2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)- (4bS,7R,8aR)-

Se añadieron 4 ml de una disolución 0 5 M de amiduro de 2-metil-3-

Esther González García
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

aminometilpiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 300 mg del compuesto del título del Ejemplo 803B en 12 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos, proporcionó 290 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 509 $(M+1)^+$

Ejemplo 804 2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-propil-, (4bR,7R 8aS)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 805 2(3H)-Fenantrenona, 4a-(2-butenil)-4 4a 9,10-tetrahidro-7-metoxi-, [S-(E)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1, MS 283 $(M+1)^+$

Ejemplo 806 Acido carbámico, [4-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- éster 1,1-dimetiletílico, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 463 $(M+1)^+$

Los compuestos de este invento, solos o en combinación entre sí o con otros compuestos, se administrarán generalmente en una formulación conveniente Los siguientes ejemplos de formulaciones son sólo ilustrativos y con ellos no se pretende limitar el alcance del presente invento

En las formulaciones siguientes "ingrediente activo" significa un compuesto de este invento

Esther González García
a/c Elzabu u S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

Formulación 1 Cápsulas de gelatina

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando lo siguiente

| Ingrediente | Cantidad (mg/cápsula) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0 25-100 |
| Almidón NF | 0-650 |
| Polvo fluido de almidón | 0-50 |
| Fluido silicónico 3 5x10$^{-4}$ m$^2$/s | 0-15 |

Se prepara una formulación para tabletas usando los ingredientes siguientes

Formulacion 2 Tabletas

| Ingrediente | Cantidad (mg/tableta) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0,25-100 |
| Celulosa microcristalina | 200-650 |
| Dioxido de silicio, expuesto a vapores | 10-650 |
| Acido esteárico | 5-15 |

Los componentes son mezclados y comprimidos para formar tabletas

Alternativamente, se preparan tabletas cada una de las cuales contiene 0 25 100 mg de ingredientes activos del modo siguiente

Formulación 3 Tabletas

| Ingrediente | Cantidad (mg/tableta) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0 25-100 |
| Almidón | 45 |
| Celulosa microcristalina | 35 |
| Polivinilpirrolidona (como disolución al 10 % en agua) | 4 |
| Carboximetilcelulosa sódica | 4 5 |
| Estearato magnésico | 0,5 |
| Talco | 1 |

El ingrediente activo el almidón y la celulosa son hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 45, y son mezclados a fondo Se mezcla la disolución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes y se hace pasar la mezcla a través

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzabu u S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de un tamiz de EE UU de malla nº 14 Los gránulos así producidos son secados a 50°C 60°C y son hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 18 Luego se añaden el carboximetilalmidón sódico el estearato magnésico y el talco previamente hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 60, a los gránulos los cuales tras un mezclamiento son comprimidos en una máquina para fabricar tabletas para obtener tabletas

Se preparan suspensiones cada una de las cuales contiene 0 25-100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml, del modo siguiente

Formulación 4 Suspensiones

| Ingrediente | Cantidad (mg/5 ml) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0,25-100 mg |
| Carboximetilcelulosa sódica | 50 mg |
| Jarabe | 1,25 mg |
| Disolución de ácido benzoico | 0,10 ml |
| Agente saboreador | tanto como se desee |
| Agente colorante | tanto como se desee |
| Agua purificada hasta | 5 ml |

El ingrediente activo es hecho pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 45 y es mezclado con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe hasta formar una pasta sin grumos La disolución de ácido benzoico el agente saboreador y el agente colorante son diluidos con parte del agua y son añadidos con agitación Luego se añade suficiente agua para obtener el volumen requerido

Se prepara una disolución en aerosol que contiene los ingredientes siguientes

Formulación 5 Aerosol

| Ingrediente | Cantidad (% en peso) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0,25 |
| Etanol | 25 75 |
| Propulsor 22 (clorodifluorometano) | 70,00 |

Se mezcla el ingrediente activo con el etanol, y la mezcla se añade a una porcion del propulsor 22 se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de carga

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

Luego se alimenta la cantidad requerida a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propulsor restante Luego se adaptan las unidades valvulares al recipiente

Se preparan supositorios del modo siguiente

Formulación 6 Supositorios

| Ingrediente | Cantidad (mg/supositorio) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 250 |
| Glicéridos de ácidos grasos saturados | 2 000 |

El ingrediente activo es hecho pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 60 y es suspendido en los glicéridos de ácidos grasos saturados, previamente fundidos usando el mínimo calor necesario La mezcla es luego vertida en un molde para supositorios con una capacidad nominal de 2 g y es dejada enfriar

Se prepara una formulación intravenosa del modo siguiente

Formulación 7 Disolución intravenosa

| Ingrediente | Cantidad |
|---|---|
| Ingrediente activo | 20 mg |
| Disolución salina isotónica | 1 000 ml |

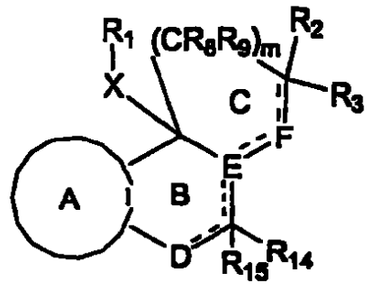
La disolución de los ingredientes anteriores es administrada intravenosamente a un paciente con un caudal de aproximadamente 1 ml por minuto

El ingrediente activo de cualquiera de las formulaciones anteriores puede ser también una combinación de agentes

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

REIVINDICACIONES

Un compuesto de Fórmula I



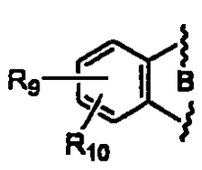
I

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, en el que

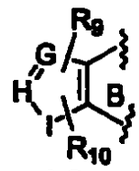
m es 1 ó 2

-- representa un enlace opcional

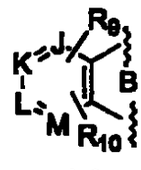
A es seleccionado del grupo que consiste en



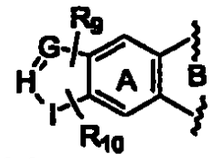
A-1



A-2

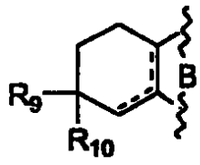


A-3



A-4

y



A-5

D es $CR_7$ $CR_7R_{16}$, N $NR_7$ u O

E es C $CR_6$ o N,

F es $CR_4$, $CR_4R_5$ u O

G H e I junto con 2 átomos de carbono del anillo A o 2 átomos de carbono del anillo B forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende uno o más átomos de N O y S con tal que haya a lo sumo uno de O y S por

Esther Gonzalez Garcia
c/o Pfizer S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma ingles

anillo

J K L y M junto con 2 átomos de carbono del anillo B forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que comprende uno o más átomos de N

X está a) ausente o es b) $-CH_2-$, c) -CH(OH)- o d) -C(O)-,

$R_1$ es a) -H, b) -Z $CF_3$, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) alquinilo ($C_2$-$C_6$) f) CHO, g) -CH=N-$OR_{12}$, h) -Z-C(O)$OR_{12}$, i) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ j) -Z-C(O)-$NR_{12}$ Z-het k) -Z-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-$NR_{12}$het m) -Z-het, n) -Z-O-het o) -Z-arilo , p) -Z-O-arilo', q) -CHOH-arilo o r) -C(O)-arilo', en los que en los sustituyentes o) a r) arilo' está independientemente sustituido con 0, 1 ó 2 de lo siguiente -Z-OH -Z-$NR_{12}R_{13}$ -Z-$NR_{12}$-het, -C(O)$NR_{12}R_{13}$, -C(O)O-alquilo ($C_1$ $C_6$) C(O)OH C(O)-het -$NR_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$ $C_6$) -$NR_{12}$-C(O)-alquenilo ($C_2$ $C_6$) $NR_{12}$-C(O)-alquinilo ($C_2$-$C_6$), -$NR_{12}$-C(O)-Z-het -CN, -Z-het, -O-alquil ($C_1$ $C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$) -$NR_{12}$-Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$) N[Z C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, $NR_{12}$-Z-C(O) $NR_{12}R_{13}$ -Z-$NR_{12}$-$SO_2$ $R_{13}$ $NR_{12}$ $SO_2$ het -C(O)H -Z-$NR_{12}$-Z O-alquilo ($C_1$-$C_6$), -Z $NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$ Z-$NR_{12}$-cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -Z-N[Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, -$SO_2R_{12}$, $SOR_{12}$ -$SR_{12}$ -$SO_2NR_{12}R_{13}$ O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), halo o $-CF_3$

Z es independientemente para cada caso a) -alquilo ($C_0$-$C_6$) b) -alquenilo ($C_2$ $C_6$) o c) alquinilo ($C_2$ $C_6$),

$R_2$ es a) -H, b) halo, c) -OH, d) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 -OH, e) -$NR_{12}R_{13}$, f) -Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), g) -Z-C(O)$NR_{12}R_{13}$, h) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) i) -Z-O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), j) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, k) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O) O-alquilo ($C_1$-$C_6$), l) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) m) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) n) -O-Z-het, o) -COOH, p) -C(OH)$R_{12}R_{13}$ o q) -Z-CN

$R_3$ es a) H, b) alquilo ($C_1$-$C_{10}$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono, salvo el átomo de carbono conectivo, pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada atomo de carbono está sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$ c) -alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$ d) -alquinilo ($C_2$-$C_{10}$) en el que 1 átomo de carbono salvo el átomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$, e) -CH=C=$CH_2$, f) -CN, g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), h) -Z-arilo i) -Z-het j) -C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), k) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$), l) -Z-S-$R_{12}$,

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

m) -Z-S(O) $R_{12}$, n) -Z-S(O)$_2$-$R_{12}$ o) $CF_3$ p) -$NR_{12}$O-alquilo ($C_1$-$C_6$), o q) $CH_2OR_y$

con tal que uno de $R_2$ y $R_3$ esté ausente cuando haya un doble enlace entre $CR_2R_3$ (la posición 7) y el resto F (la posición 8) del anillo C,

$R_y$ es independientemente para cada caso a) -OH b) -halo, c) Z-$CF_3$ d) -CF[alquilo ($C_1$ $C_3$)]$_2$, e) -CN f) -N-$R_{12}R_{13}$ g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) h) -cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$), i) -alquil ($C_0$-$C_3$)-arilo, j) -het, o k) -$N_3$,

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) =$CHR_{11}$, b) =$NOR_{11}$ c) =O d) =N-$NR_{12}$, e) =N-$NR_{12}$-C(O)-$R_{12}$, f) oxiranilo o g) 1,3-dioxolan-4-ilo

$R_4$ y $R_5$ son independientemente, para cada caso, a) -H b) -CN, c) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo f) -O-alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, g) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, i) halo j) -OH k) cicloalquilo ($C_3$ $C_6$) o l) cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$),

o $R_4$ y $R_5$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_6$ es a) -H, b) -CN, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, o f) -OH

$R_7$ y $R_{16}$ son independientemente, para cada caso, a) -H b) -halo, c) CN d) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, o f) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, con tal que $R_7$ sea distinto de -CN y -halo cuando D es $NR_7$,

o $R_7$ y $R_{16}$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_8$ $R_9$, $R_{14}$ y $R_{15}$ son independientemente, para cada caso, a) -H, b) halo c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, f) CN g) cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) h) -cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$), i) -OH, j) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) k) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) l) -O alquinilo ($C_2$-$C_6$), m) -$NR_{12}R_{13}$, n) -C(O)$OR_{12}$, u o) -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

o $R_8$ y $R_9$ son considerados conjuntamente en el anillo C para formar =O con tal que cuando m sea 2 sólo se considere conjuntamente un grupo de $R_8$ y $R_9$ para formar =O,

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado de Lengua inglés

o $R_{14}$ y $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar =O, con tal que cuando $R_{14}$ y $R_{15}$ sean considerados conjuntamente para formar =O D sea distinto de $CR_7$ y E sea distinto de C,

$R_{10}$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo OH y -$N_3$ b) -alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) ustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo -OH y -$N_3$, c) -alquinilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo, -OH y -$N_3$, d) -halo, e) -Z-CN, f) OH g) -Z-het h) -Z-$NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het j) -Z-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), k) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ l) -Z C(O)-$NR_{12}$-Z-CN m) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, n) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-arilo o) Z-C(O)-$NR_{12}$-Z $NR_{12}R_{13}$, p) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$), q) -alquil ($C_1$ $C_6$)-C(O)OH r) -Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$) s) -Z-O-alquil ($C_0$-$C_6$)-het, t) -Z-O-alquil ($C_0$-$C_6$)-arilo, u) -Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 2 $R_x$, v) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_6$)-CH(O) w) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR_{12}$-het x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O Z het-Z-$NR_{12}R_{13}$, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O) het-het c1) -Z-O-Z-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), d1) -Z-O-Z-C(S)-N-$R_{12}R_{13}$ e1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, f1) -Z-O-Z-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)-O-alquilo ($C_1$-$C_6$), h1) -Z O-Z-C(O)-OH i1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) j1) Z-O Z-C(O)-$NR_{12}$-OH k1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$ l1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het m1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$), n1) -Z-O-Z-C(=$NR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$) o1) -Z-O-Z-C(=$NOR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), p1) -Z-$NR_{12}$-C(O)-O-Z-$NR_{12}R_{13}$ q1) -Z-S-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ r1) -Z-O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$), s1) -Z-O-$SO_2$-arilo t1) -Z-O $SO_2$-$NR_{12}R_{13}$ u1) -Z-O-$SO_2$-$CF_3$, v1) -Z-$NR_{12}$C(O)$OR_{13}$, o w1) Z-$NR_{12}$C(O)$R_{13}$,

o $R_9$ y $R_{10}$ son considerados conjuntamente en el resto de fórmula A-5 para formar a) =O o b) =$NOR_{12}$,

$R_{11}$ es a) -H b) -alquilo ($C_1$-$C_5$), c) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), o d) -alquil ($C_0$-$C_3$)-arilo

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso, a) -H, b) alquilo ($C_1$-$C_6$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono, salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo c) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 6 halo o d) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) en el que 1 átomo de carbono, salvo el átomo

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxigeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

o $R_6$ y $R_{14}$ o $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar 1 3-dioxolanilo,

arilo es a) fenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$ b) naftilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$ o c) bifenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$

het es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo, y el nitrógeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N-óxido, y sustituido con de 0 a 3 $R_x$

$R_x$ es independientemente, para cada caso, a) -halo, b) -OH, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$), f) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) g) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$), h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$), i) -alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR_{12}R_{13}$, j) -C(O)-N-$R_{12}R_{13}$ k) -Z-$SO_2R_{12}$ l) -Z $SOR_{12}$ m) -Z-$SR_{12}$, n) -$NR_{12}$-$SO_2R_{13}$, o) -$NR_{12}$-C(O)-$R_{13}$ p) -$NR_{12}$-$OR_{13}$, q) -$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$ r) -CN, s) -$CF_3$, t) -C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$) u) =O v) -Z-$SO_2$-fenilo o w) -Z-$SO_2$-het'

arilo es fenilo, naftilo o bifenilo y

het' es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo,

con tal que

1) X-$R_1$ es distinto de hidrógeno y metilo,

2) cuando $R_9$ y $R_{10}$ son sustituyentes del anillo A, son distintos de mono- y di-metoxilo,

3) cuando $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =$CHR_{11}$ o =O en el que $R_{11}$ es -O-alquilo ($C_1$-$C_6$), -X-$R_1$ es distinto de alquilo ($C_1$ $C_4$)

4) cuando $R_2$ y $R_3$, considerados conjuntamente, son C=O y $R_9$ es

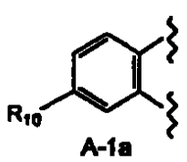
Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma inglés

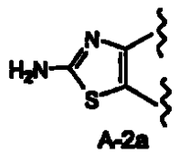
hidrógeno del anillo A o cuando $R_2$ es hidroxilo, $R_3$ es hidrógeno y $R_9$ es hidrogeno del anillo A $R_{10}$ es distinto de -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) y -O-$CH_2$-fenilo en la posicion 2 del anillo A

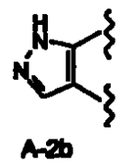
5) cuando X $R_1$ es alquilo ($C_1$-$C_4$) alquenilo ($C_2$-$C_4$) o alquinilo ($C_2$-$C_4$), $R_9$ y $R_{10}$ son distintos de monohidroxilo y =O, incluyendo la forma diólica de los mismos cuando se consideran conjuntamente, y

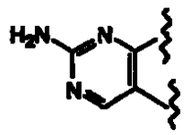
6) cuando X está ausente $R_1$ es distinto de un resto que contiene un heteroatomo independientemente seleccionado entre N, O y S directamente unido a la juntura del anillo B y el anillo C

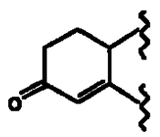
2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profarmaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en el que el anillo A es seleccionado del grupo que consiste en

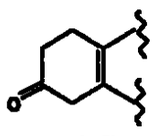

A-1a

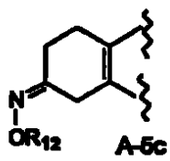

A-2a

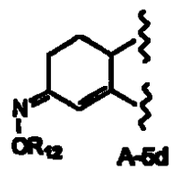

A-2b


A-3a


A-5a


A-5b


A-5c

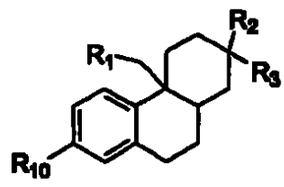

A-5d

D es $CR_7$ $CR_{16}R_7$ u O
E es C $CR_6$ o N,
F es $CR_4$ $CR_4R_5$ u O y
X es -$CH_2$-

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 un isómero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, en el que D es $CH_2$, E es CH, F es $CH_2$ $R_8$ es H $R_9$ es -H m es 2 $R_{14}$ es -H $R_{15}$ es -H, y el anillo A es el resto de Fórmula A 1a

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

l Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de fórmula II



II

un isomero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que $R_2$ es a) -OH o b) O $CH_2$-het,

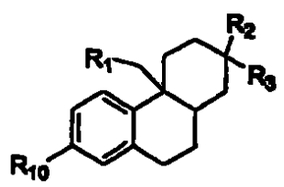
$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -$CF_3$, -CN, cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) -fenilo y $N_3$ b) -C≡C- sustituido con 1 de lo siguiente alquilo ($C_1$-$C_5$) Cl -$CF_3$ cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) -fenilo y -bencilo, c) $CH_2OH$ d) -$CH_2O$-alquilo ($C_1$ $C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno, e) -$CH_2O$-alquenilo ($C_2$-$C_5$), f) $CH_2O$-alquinilo ($C_2$-$C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno g) -$CH_2OR_y$, h) -CN o i) -$CF_3$,

$R_y$ es a) -alquil ($C_1$ $C_3$)-$CF_3$, b) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) c) -fenilo, o d) -bencilo

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) 1,3-dioxolan-4-ilo o b) =$NOR_{11}$, y

$R_{11}$ es a) -H b) -alquilo ($C_1$-$C_5$), c) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), d) -fenilo, o e) bencilo

5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de fórmula II



II

un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

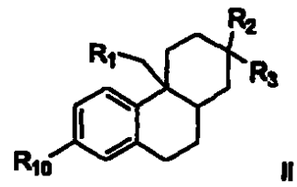
farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco en el que $R_1$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) b) -alquenilo ($C_2$-$C_4$) c) -fenilo sustituido con cero o uno de lo siguiente OH $NR_{12}R_{13}$, -N-$R_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) -CN, -Z-het O alquil ($C_1$ $C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ $NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$ $NR_{12}$-$SO_2$--het -O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), d) -O-fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$, o e) CH=CH-fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y C(O)$NR_{12}R_{13}$,

Z es independientemente, en cada caso, -alquilo ($C_0$-$C_2$),

$R_{10}$ es a) -CH(OH)-alquilo ($C_1$-$C_5$), b) -CN, c) -OH, d) -het e) -C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) C(O)-NH--Z-het, h) -O-alquil ($C_0$-$C_2$)-het, i) O Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ j) -O--Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het, o k) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-$NR_{12}R_{13}$, y

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H, o b) -alquilo ($C_1$-$C_4$), o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, de fórmula II




II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco en el que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$) b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ o c) -fenilo,

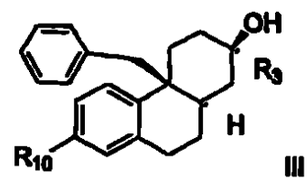
$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $CF_3$, y

$R_{10}$ es -OH

7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 de fórmula III

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés




III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

en el que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron en la reivindicación 6

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en

2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil) [2R (2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2 7-Fenantrenodiol 1,2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R (2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2 7-Fenantrenodiol 1 2 3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3 3 3-trifluoro-1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

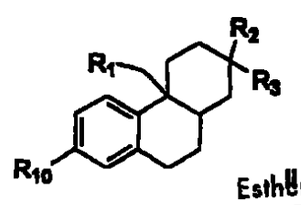
2,7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3 3 3-trifluoropropil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- y

2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)- (2R,4aS,10aR)-

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, de fórmula II




Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

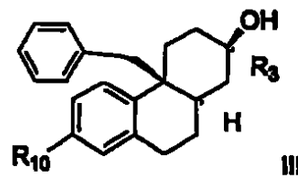
en el que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$) b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ o c) -fenilo

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_5$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) C≡C Cl d) C≡C $CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es -CN

10 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 de fórmula III




III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco,

en el que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron en la reivindicación 8

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- y

2-fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

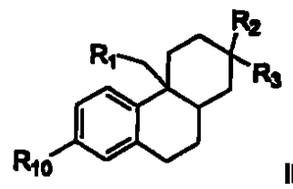
13 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma Inglés

14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que $R_3$ es $-CH_2CH_2CF_3$ y $R_{10}$ es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de fórmula II




II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco en el que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$ $C_4$), b) $-CH_2-CH=CH_2$, o c) -fenilo

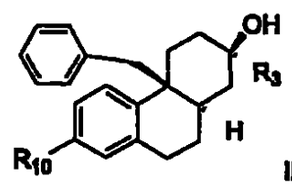
$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) $-C\equiv C-CH_3$ c) $C\equiv C$ Cl d) $-C\equiv C-CF_3$, e) $CH_2O$-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$

$R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo, d) morfolinilo y e) oxadiazolilo, y

Z es -alquilo ($C_0$-$C_2$)

17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 de fórmula III




III

Esther Cenzé oz Garcia
o/c Cizaouru ' A
Miguel Ar ' 21 28010 Madrid
Tel 91 700 ' 00 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$ d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $CF_3$, y

$R_{10}$ es como se definió en la reivindicación 16

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-N-(4-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-N-(2 piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2 fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-N-2-piridinil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-3-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil-N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil-N-2-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-4-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 19
Intérprete Jurado del idioma inglés

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-fenilmetil)-7-propil N 3-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2 fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b (fenilmetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-, (4bS,7S 8aR)-

2 fenantrenocarboxamida 4b 5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS,7R,8aR)-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil-, (4bS 7R 8aR)-, y

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-, (4bS,7R,8aR)-,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7 (1-propinil) N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b (fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-, (4bS 7S 8aR)-

2-fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-N [(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS,7R,8aR)-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil- (4bS,7R 8aR)-, y

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7--(trifluorometil)-, (4bS 7R,8aR)-

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(4 piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$ (3 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-(2-pirazinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2 metil-3-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Esther González García
c/c Elzaburu S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 381
Intérprete Jurado del idioma inglés

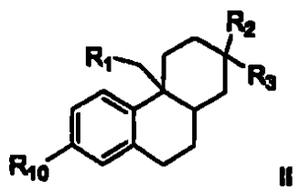
27 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

28 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3 piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

29 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es C(O) NH-(3 piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

30 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que $R_3$ es -$CF_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2-metil-3 piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

31 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de fórmula II




II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en el que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) -$CH_2$-CH=$CH_2$, o c) -fenilo,

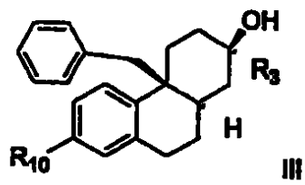
$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$ c) C≡C Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es -O-alquil ($C_1$-$C_2$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo b) pirimidinilo, c) pirazinilo, d) morfolinilo y e) oxadiazolilo

Esther Gal... - C...
a/c Elzaburu S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

32 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, de fórmula III




III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco,

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$ d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C$ Cl o f) $-CF_3$ y

$R_{10}$ es -O alquil $(C_1-C_2)$-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) 2-piridinilo, b) 3-piridinilo, c) 4-piridinilo, d) 2-metil-3-piridinilo y e) pirazinilo

33 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7 (3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenol 1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7 (4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2 piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9 10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2 fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2-fenantrenol 1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenol, 1,2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-4-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

2-fenantrenol 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(pirazinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a (fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(3 3 3-trifluoropropil)-, [2S-(2α 4aα 10aβ)]-,

2 fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi] 4a-(fenilmetil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2α,4aα 10aβ)]-

2 fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi) 2-(3,3,3-trifluoropropil)- [2S-(2α 4aα,10aβ)]- y

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi] 4a (fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (2R 4aS,10aR)-,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

.4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 33, seleccionado del grupo ue consiste en

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7 (4-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-,

2-fenantrenol 1 2,3 4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2α,4aα,10aβ)]-,

2 fenantrenol, 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(3 3 3-trifluoropropil)-, [2S-(2α,4aα 10aβ)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-2-(3 3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2α,4aα,10aβ)]-, y

2-fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)- (2R,4aS,10aR)-,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

35 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(4-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax. 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

36 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(2-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

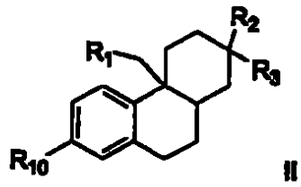
37 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(3-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

38 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

39 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32 en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(2-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

40 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, en el que $R_3$ es -$CF_3$ y $R_{10}$ es O-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

41 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, de fórmula II




II

un isomero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco,

en el que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) -$CH_2$-CH=$CH_2$, o c) -fenilo,

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) -C≡C-$CH_3$ c) C≡C-Cl d) C≡C-$CF_3$ e) $CH_2O$-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Ingles

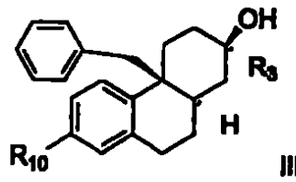
f) $CF_3$

$R_{10}$ es a) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$-$C_2$)]$_2$ b) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ o c) O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$) het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo 2) pirimidinilo, 3) pirazinilo 4) morfolinilo 5) pirrolidinilo, 6) imidazolilo y 7) oxadiazolilo,

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H, o b) -alquilo ($C_1$ $C_2$) o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar pirrolidinilo, y

Z es alquilo ($C_0$-$C_1$)

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 41, de fórmula III




III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

en el que $R_3$ es a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$ b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) $CH_3$, d) C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl o f) -$CF_3$, y

$R_{10}$ es a) -O-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$-$C_2$)]$_2$ b) -O-C(O)-$N(CH_3)_2$ c) -O-C(O)-(1-pirrolidinilo) o d) -O-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2-piridinilo 2) 3-piridinilo, 3) 4-piridinilo, 4) 2-metil-3-piridinilo 5) pirazinilo, 6) morfolinilo, 7) pirrolidinilo, y 8) imidazolilo

43 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, seleccionado del grupo que consiste en

ácido carbámico dimetil-, éster 7 (cloroetinil)-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-,

acido 1-pirrolidinacarboxílico, éster 7-(cloroetinil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2 fenantrenílico, (4bS,8aR)-

ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a,9,10-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico monohidrocloruro, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

ácido carbámico [2 (4-morfolinil)etil]-, éster 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]

ácido carbámico [3 (1H-imidazol-1-il)propil]- éster 4b 5 6 7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

ácido carbámico [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b,5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-,

ácido carbámico [3-(1-pirrolidinil)propil]-, éster 4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1 propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-,

ácido carbámico [2-(3-piridinil)etil]- éster 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

ácido carbámico, (2-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

ácido carbámico [2-(2-piridinil)etil]- éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-,

ácido carbámico (4-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-,

ácido carbámico (3-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, y

ácido carbámico [2-(4-piridinil)etil]-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

44 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, seleccionado del grupo que consiste en

ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]-, éster 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico monohidrocloruro, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma ingles

ácido carbámico [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b,5 6 7 8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-4b*α* 7*α* 8a*β*)]-

ácido carbámico (2-piridinilmetil)- éster 4b,5,6 7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]-,

ácido carbámico (4-piridinilmetil)-, éster 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS (4b*α*,7*α* 8a*β*)]-, y

ácido carbámico (3-piridinilmetil)- éster 4b,5,6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

45 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(1-pirrolidinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

46 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

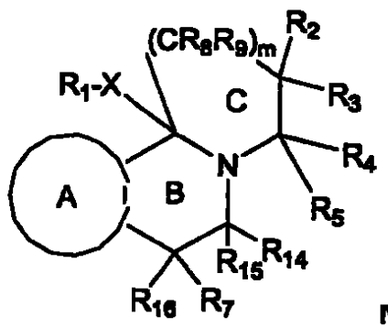
47 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$CH_2$-2-piridilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

48 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$CH_2$-4-piridilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

49 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O) NH $CH_2$-3-piridilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

50 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de Fórmula IV

Esther Gonzalez Garcia
o/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Interprete Jurado del idioma ingles

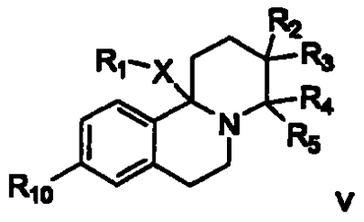


IV

un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, en el que las variables son como las definidas en la reivindicación 1

51 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que $R_8$ es -H $R_9$ es -H, m es 2 $R_7$ es -H, $R_{14}$ es H, $R_{15}$ es -H, $R_{16}$ es H, y el anillo A es el resto de Formula A-1a

52 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, de Fórmula V



V

un isomero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en el que X es $-CH_2-$

$R_1$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) b) -alquenilo ($C_2$-$C_4$), c) -fenilo sustituido con 0 o 1 de lo siguiente -OH, $-NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) -CN -Z-het -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ $-NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, $NR_{12}$ $SO_2$-het O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$) d) -O-fenilo

Esther Gonzalez Garcia
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma ingles

ustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$ o e) -CH=CH-fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

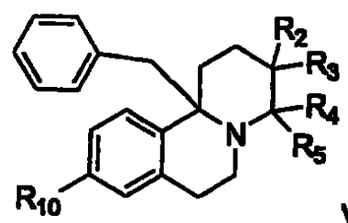
Z es independientemente en cada caso, -alquilo ($C_0$-$C_2$),

cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente para formar =O

$R_{10}$ es a) -CH(OH)-alquilo ($C_1$-$C_5$), b) -CN c) -OH, d) -het e) -C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$ g) -C(O)-NH-Z-het h) -O-alquil ($C_0$-$C_2$)-het i) O Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ o j) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het, y

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente para cada caso a) -H o b) -alquilo ($C_1$ $C_4$)

53 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 52 de Fórmula VI




VI

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco,

en el que $R_2$ es a) -C(O)OH b) C(O)$OCH_3$ c) -C(O)$OCH_2CH_3$ o d) -$CH_2OH$,

$R_3$ es a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$ b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$ o d) -$CF_3$

cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente para formar =O y

$R_{10}$ es a) -OH b) -O-alquil ($C_0$-$C_3$)-fenilo o c) -O-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) 2-piridinilo, b) 3-piridilo, c) 4-piridilo d) 2-metil-3-piridilo, y e) pirazinilo

54 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, seleccionado del grupo que consiste en

acido 2H-benzo[a]quinolizina-3-carboxílico 1 3 4 6 7 11b-hexahidro-4-oxo 9 (fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil- éster metílico (3-cis)-,

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

2H-benzo[a]quinolizina 3-metanol, 1 3,4,6,7,11b-hexahidro 9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil) 3-propil- (3-cis)-

2H-benzo[a]quinolizina-3-metanol, 1 3 4 6,7,11b-hexahidro-9-hidroxi-11b-(fenilmetil)-3 propil- (3-cis)-

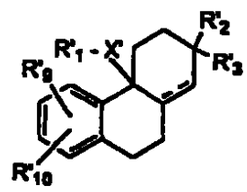
ácido 2H-benzo[a]quinolizina-3-carboxílico 1 3,4,6,7 11b-hexahidro-9-hidroxi-4-oxo 11b-(fenilmetil)-3-propil- éster metílico, (3-cis)-

4H benzo[a]quinolizin-4-ona 1,2,3,6 7 11b-hexahidro-3-(hidroximetil)-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil-, (3-cis)-, y

4H-benzo[a]quinolizin-4-ona, 1,2 3 6,7 11b-hexahidro-9-hidroxi-3-(hidroximetil)-11b (fenilmetil)-3-propil-, (3S-cis)-,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

Un compuesto de Fórmula VII



VII

o un isómero del mismo,

en el que ----- es un enlace opcional,

X es $-CH_2-$,

$R_1$ es fenilo sustituido con 0, 1 ó 2 $R'_x$,

$R_2$ es -OH,

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $R'_y$, o b) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $R_y$

$R_y$ es $-CF_3$

o $R_2$ y $R'_3$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_9$ es -H,

$R_{10}$ es a) -halo b) -C(O)OH c) -C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, e) -CN, f) -OH, o g) -O-alquilo ($C_1$-$C_3$),

$R_x$ es a) -halo b) -OH c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -CN, e) $-CF_3$, f) -alquil ($C_0$-

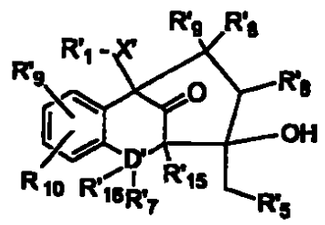
Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 381
Interprete Jurado del idioma inglés

$C_6$)-$NR'_{12}R_{13}$, g) -C(O)-$NR'_{12}R_{13}$, h) -$NR_{12}$-$SO_2R'_{13}$, i) -$NR_{12}$-C(O)-$R'_{13}$ j) $SO_2R_{12}$ o k) $SO_2$-$NR'_{12}R'_{13}$, y

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso, a) -H, o b) alquilo ($C_1$ $C_6$)

56 2(3H)-Fenantrenona, 4 4a 9 10-tetrahidro 7-bromo-4a-(fenilmetil)-, (S)- un compuesto de acuerdo con la reivindicación 55

57 Un compuesto de Fórmula VIII




VIII

o un isomero del mismo,

en el que D' es C

X es -$CH_2$-

$R'_1$ es fenilo sustituido con de 0 a 2 $R'_x$,

$R_5$ $R'_7$ $R_8$, $R'_9$, $R'_{15}$ y $R_{16}$ son independientemente, para cada caso, a) -H b) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), o d) halo,

$R'_{10}$ es a) -halo b) -CN, c) -OH d) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, e) -C(O)-$NR'_{12}$-Z'-het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$, f) -C(O)-$NR'_{12}$-Z'-arilo en el que el arilo está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$, g) -O-alquil ($C_0$-$C_6$)-het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$ o h) -O-alquil ($C_0$-$C_6$)-arilo en el que el arilo está sustituido con 0 ó 1 $R'_x$,

Z es a) -alquilo ($C_0$-$C_6$) b) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) o c) alquinilo ($C_2$-$C_6$)

$R_x$ es a) halo b) -OH, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -CN, e) -$CF_3$, f) -alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR_{12}R_{13}$, g) C(O)-$NR_{12}R'_{13}$ h) -$NR_{12}$-$SO_2R'_{13}$, i) -$NR'_{12}$-C(O)-$R'_{13}$, j) $SO_2R_{12}$ o k) $SO_2$-$NR'_{12}R_{13}$,

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente para cada caso, a) -H, o b) -alquilo ($C_1$-$C_6$)

Esther [illegible]
c/c Lizabo [illegible]
Miguel Angel, 21 2800 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

arilo es fenilo,

het es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre

58 1(R)-Bencil-6-metoxi-1(S)-(3-oxo-butil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona, un compuesto de acuerdo con la reivindicación 57

59 Un método para tratar la obesidad en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

60 Un metodo de acuerdo con la reivindicación 59, en el que el animal mamífero es una mujer o un hombre

61 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

62 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, que comprende una cantidad, para tratar la obesidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

63 Una composición farmacéutica de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compues-

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

to isómero o profármaco

un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta 3$, un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico

64 Una composicion de acuerdo con la reivindicación 63 en la que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

65 Un método para tratar la obesidad que comprende administrar a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista $\beta 3$ un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY, y

en el que las cantidades de los compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

66 Un metodo de acuerdo con la reivindicación 65, en el que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

67 Un conjunto que comprende

a) un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria,

b) un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta 3$, un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria, y

Esther González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en el que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

68 Un método para inducir una pérdida de peso en un animal mamífero que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

69 Una composición farmacéutica para inducir una pérdida de peso, que comprende una cantidad, inductora de pérdida de peso, de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profarmaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

70 Un método para tratar la diabetes en un animal mamífero que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

71 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes, que comprende una cantidad para tratar la diabetes, de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profarmaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

72 Una composición farmacéutica de combinación que comprende una cantidad terapeuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

Esther Gon...
c/c Elzaburu 5 A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma ingles

un segundo compuesto segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa insulina, troglitazona, sulfonilureas glipizida, gliburida o clorpropamida y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico

73 Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 72, en la que el inhibidor de aldosa reductasa es ácido 1 ftalazinaacético 3,4-dihidro-4-oxo-3-[(5 trifluorometil-2-benzotiazolil)metil]- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

74 Un metodo para tratar la diabetes, que comprende administrar a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

un segundo compuesto, segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa, insulina, troglitazona, sulfonilureas, glipizida gliburida o clorpropamida y

en el que las cantidades de los compuestos primero y segundo dan lugar en un efecto terapéutico

75 Una composición farmacéutica de combinación que comprende

cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco y

un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide un fármaco colinomimético un fármaco antiparkinsoniano un fármaco ansiolítico un fármaco antidepresivo y un fármaco antisicótico y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

76 Una composición de acuerdo con la reivindicación 75 en la que el fármaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L-dopa bromocriptina y selegilina

77 Una composición de acuerdo con la reivindicación 75 en la que el fármaco ansiolítico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina valium y librium

78 Una composición de acuerdo con la reivindicación 75, en la que el fármaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina, hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina

79 Una composición de acuerdo con la reivindicación 75 en la que el fármaco antisicotico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

80 Un conjunto que comprende

a) un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria,

b) un segundo compuesto segundo compuesto que es seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide, un fármaco colinomimético un fármaco antiparkinsoniano, un fármaco ansiolítico, un fármaco antidepresivo y un fármaco antisicótico, y un vehículo o agente diluyente farmaceuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria, y

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en el que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

81 Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 80, en el que el fármaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L-dopa, bromocriptina y selegilina

señor González García
c/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tl 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

460



82 Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 80 en el que el fármaco ansiolítico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina valium y librium

83 Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 80, en el que el fármaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina, hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina

84 Un conjunto de acuerdo con la reivindicación 80, en el que el fármaco antisicotico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

85 Un método para tratar la ansiedad en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

86 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la ansiedad, que comprende una cantidad, para tratar la ansiedad, de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profarmaco, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

87 Un método para tratar la depresión en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

88 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la depresión, que comprende una cantidad para tratar la depresión, de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

Esther Gonz... G...
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 2.0.0 Madrid
tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

89 Un metodo para tratar la neurodegeneración en un animal mamífero que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

90 Una composición farmacéutica para el tratamiento de la neurodegeneración, que comprende una cantidad para tratar la neurodegeneración de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

91 Un método para afectar a la actividad del receptor glucocorticoide que comprende administrar, a un animal mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

92 Un método para modular un proceso mediado por el receptor glucocorticoide, que comprende administrar a un animal mamífero que lo necesite una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

93 Un método para tratar a un animal mamífero que requiere una terapia relativa al receptor glucocorticoide, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador del receptor glucocorticoide de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

94 Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero, que comprende administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamen-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 2 010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Ingles

te eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

95 Un método de acuerdo con la reivindicación 94 en el que el animal mamífero es una mujer o un hombre

96 Una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que comprende una cantidad, para tratar la inflamación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, y un vehículo farmacéuticamente aceptable

97 Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero que comprende administrar a dicho animal mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de un modulador del receptor glucocorticoide y un agonista del receptor glucocorticoide

98 Un método de acuerdo con la reivindicación 97, que comprende además reducir los indeseables efectos secundarios de dicho tratamiento

99 Un método de acuerdo con la reivindicación 97, en el que la enfermedad inflamatoria es seleccionada del grupo que consiste en artritis, asma, rinitis e inmunomodulación

100 Un método de acuerdo con la reivindicación 97, en el que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

101 Un método de acuerdo con la reivindicación 97 en el que el agonista del receptor glucocorticoide es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prednisona, prednilideno, prednisolona, cortisona, dexametasona e hidrocortisona

Esther Co[illegible]
c/c Elzaburu S /
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 381 0
Intérprete Jurado del idioma ingles

102 Un método de acuerdo con la reivindicación 100, en el que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilme-til)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-N-(2-piridinilme-til)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-N-(3-piridinilme-til)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

Acido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS- -(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1 2 3 4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7 (4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7 (2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]

2-fenantrenocarbonitrilo 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(3 3 3-trifluoropropil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenol 1,2 3,4 4a,9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(3 3 3-trifluoropropil)- (4bS 7S 8aR)-

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-N [(2-metil-3-piridinil)metil]-4b (fenilmetil)- (4bS,7R,8aR)-,

2-fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-

Esther Gonzalez Garcia
c/o Elzaburu S A
Miguel Angel 21 28010 Madrid
Tel 91 700 0400 Fax 91 319 3910
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

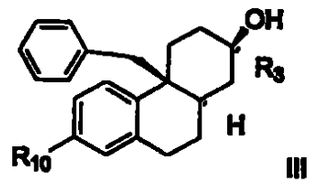
4b (fenilmetil)-N-3-piridinil- (4bS 7R,8aR)-,

2-fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi] 4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (2R,4aS,10aR)- y

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-, (4bS,7R 8aR)-,

o un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

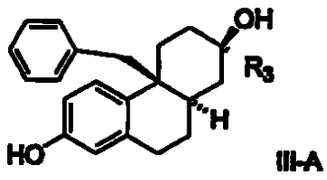
103 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$ y $R_{10}$ es -O-alquil $(C_1-C_2)$-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-A



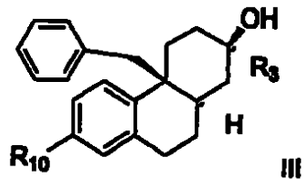

III-A

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de la ambiental a 200°C y luego con un compuesto de Fórmula $R_{10}-X_1$ en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente y $X_1$ es halo mesilato o tosilato

104 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 103 en el que la base es NaH t butóxido o $Et_3N$, y el disolvente es DMF o THF

Esther Ge[illegible]
c/c Elzabu[illegible]
Miguel Angel, 21 [illegible]
Tel 91 700 9[illegible] Fax 91 319 [illegible]
Intérprete Jurado del id oma ingl[illegible]

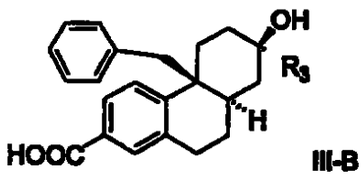
105 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$ c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$, o f) $-CF_3$, $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es independientemente -alquilo ($C_0$-$C_2$),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-B



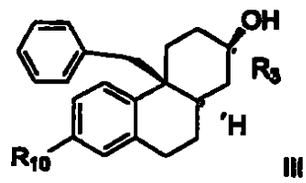

III-B

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con un reactivo de copulación y un compuesto de fórmula $NH_2$-Z-het o una sal del mismo, en el que -Z y -het son como se definieron anteriormente, en un disolvente aprótico a una temperatura de 0°C a 100°C

106 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 105 en el que el reactivo de copulación es seleccionado del grupo que consiste en 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDC), diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt)

107 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

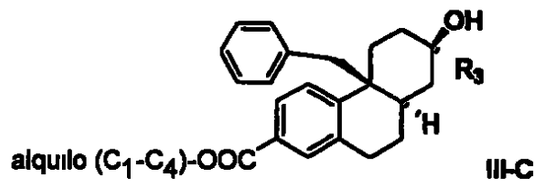
Esther Gonz lez Garcia
a/c Elzaburu S A
Miguel A l, 21 2 0 0 Madrid
Tel 91 7 0 9 0 Fa 1 319 38 0
Interprete J rado d l d oma Ingl



III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$ $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo, d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es -alquilo ($C_0$-$C_2$),

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-C

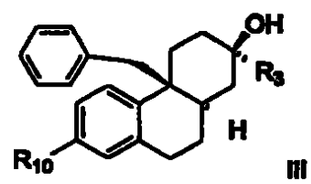


III-C

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con un compuesto de trialquil ($C_1$-$C_4$)-aluminio y un compuesto de fórmula $NH_2$-Z-het en el que -Z y het son como se definieron anteriormente, en un disolvente a una temperatura de 0°C a 40°C

108 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 107, en el que el compuesto de trialquil ($C_1$-$C_4$)-aluminio es $Al(CH_3)_3$ y el disolvente es cloruro de metileno

109 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

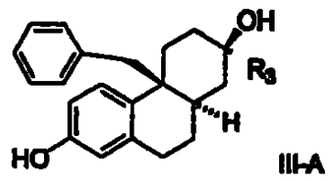


III

Esther Go [illegible]
a/c Elzabu [illegible]
Miguel Angel, 21 [illegible] Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma inglés

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$ y $R_{10}$ es a) $-O-C(O)-N(CH_3)_2$, b) -O-C(O)-(1-pirrolidinilo), o c) O-C(O)-NH-alquil ($C_0$ $C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2-piridinilo 2) 3-piridinilo 3) 4-piridinilo, 4) 2-metil-3-piridinilo, 5) pirazinilo, 6) morfolinilo, 7) pirrolidinilo, y 8) imidazolilo,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-A

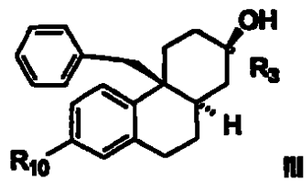



III-A

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con fosgeno o trifosgeno en un disolvente aprótico y luego con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en $NH(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo y $NH_2$-alquil ($C_0$-$C_3$)-het, en el que het es como se definió anteriormente, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental

110 Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 109, en el que el disolvente es tolueno

111 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

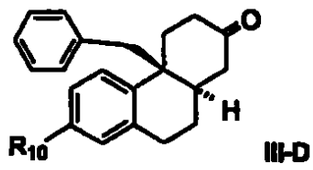



III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$, y $R_{10}$ es -O-alquil ($C_1$-$C_2$)-het en el que het es pirdinilo sustituido con 0 ó 1 metilo,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D

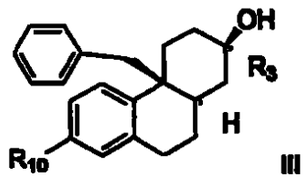
Esther Gor...ez Cure...
a/c Elzaburu S.A.
Miguel Ang...l, 21 28010 Mad...d
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 ...
Interprete Jurado del Idioma Inglés



III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con un $R_3$-metal seleccionado del grupo que consiste en $R_3Li$, $R_3MgBr$ y $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, en un disolvente aprótico a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental

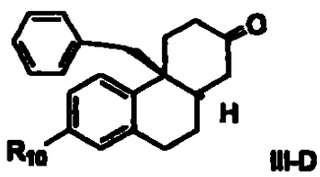
112 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III



III

en el que $R_3$ es $-CF_3$, y $R_{10}$ es -O-alquil $(C_1-C_2)$-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo

que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D



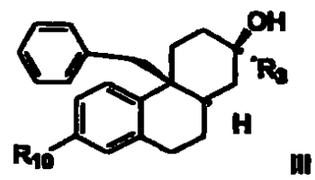
III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con trimetilsilil-$CF_3$ en presencia de fluoruro de terc-butilamonio o fluoruro de cesio en un disolvente prótico y

b) hidrolizar el producto intermedio resultante con fluoruro de terc-butilamonio o ácido clorhídrico

113 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

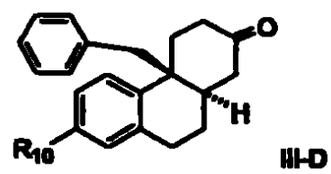
Esther Co[illegible]
a/c Elizabeth S[illegible]
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 70[illegible]400 Fax 91 319[illegible]
Intérprete Jurado del idioma inglés



III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2\ CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$ $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es independientemente, para cada caso alquilo ($C_0$-$C_2$),

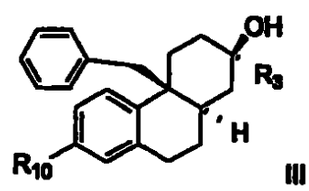
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D



III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con un $R_3$-metal seleccionado del grupo que consiste en $R_3Li$, $R_3MgBr$ y $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, en un disolvente aprótico a una temperatura de $-78°C$ a la temperatura ambiental

114 Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III



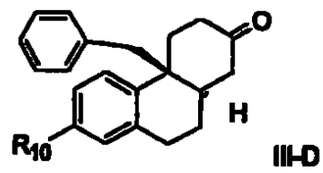
III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$ b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$, $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es independientemente, para cada

Esther González Casado
c/c Elzaburu S.A.
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

caso -alquilo ($C_0$-$C_2$),

que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D




III-D

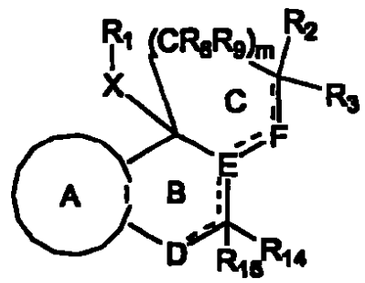
en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente, con trimetilsilil-$CF_3$ en presencia de fluoruro de terc-butilamonio o fluoruro de cesio en un disolvente prótico y

b) hidrolizar el producto intermedio resultante con fluoruro de terc-butilamonio o ácido clorhídrico

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 38 60
Intérprete Jurado del idioma inglés

## RESUMEN

El presente invento proporciona compuestos no esteroides de Fórmula I que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) selectivos de un receptor esteroide, específicamente del receptor glucocorticoide El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos con objeto de tratar animales que requieren una terapia con agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide Los moduladores del receptor glucocorticoide son útiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes, inflamación y otras enfermedades como las anteriormente descritas El presente invento proporciona también productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos




I

**Certificación**

Don/Doña Esther González
Intérprete Jurado de Inglés
certifica que la que antecede es traducción fiel y completa del documento en Español
de un documento redactado en Inglés
En Madrid a 17 de marzo de 2006

FIRMA

Esther González García
a/c Elzaburu S A
Miguel Angel, 21 28010 Madrid
Tel 91 700 9400 Fax 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

472

Yo, Jaime Casares Guillem, Traductor de ELZABURU, S A , Agentes de la Propiedad Industrial, calle de Miguel Angel 21, Madrid, declaro solemne y sinceramente que estoy bien familiarizado con los idiomas español e inglés y que lo siguiente es una traducción fiel al idioma español de la solicitud de Patente de EE UU No 60/132 130

Y HAGO ESTA SOLEMNE DECLARACION, consciente de que la misma es verdadera

Firmado en Madrid, España, hoy, día 13 de Marzo de 2000

Jaime Casares Guillem

PA 196202

# THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**January 14, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111**

**APPLICATION NUMBER** ***60/132,130***
**FILING DATE** ***April 30, 1999***

**By Authority of the**
**COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P SWAIN**
**Certifying Officer**

**PART (2) OF (2) PART(S)**

propenyl]- [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]- (322mg), tetrabutylammonium hydroxide (0 7 mg) and sodium hydroxide (60 mg) in dioxane (1 mL) at 5 °C was added dropwise a solution of acetyl chloride (57 mg) in dioxane (1 mL) The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h An additional portion of acetyl chloride (57 mg) was added and stirring was continued an additional 2 h The reaction was quenced with aqueous ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, the organic phase dried over sodium sulfate and the filtrate concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica gel (10 to 20% ethyl acetate/hexanes) afforded an oil, 91 mg To a cooled (0 °C), stirred solution of this oil in tetrahydrofuran (1 6 mL) was added a 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.23 mL). After 2 h, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride, extracted with ethyl acetate the organic layer dried over sodium sulfate, concentrated and flash chromatographed on silica gel (10-50% ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound of this example, 22 mg mp 73-77 °C.

Example 102 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-2-propenyl]-, 7-acetate [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a cooled (0 °C), stirred solution of the title product of Example 101 (40 mg) (which was prepared by procedures described in Example 101) in tetrahydrofuran (0 9 mL) were added sequentially methanesulfonyl chloride (39 mg) and diisopropylethylamine (33 mg). After 2 h, the reaction was cooled to -78 °C, morpholine (0.12mL) was added and the reaction solution was allowed to warm to 0 °C. After 4 h, the reaction was quenched with aqueous ammonium chloride, extracted with ethyl ether, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a gum. Flash chromatography on silica gel (40-75% ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound of this example as a colorless gum, 35 mg MS. 534

Example 103 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-(4-morpholinylmethyl)phenyl]-2-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

To a suspension of the title product of Example 102 (25 mg) in methanol (0 5 mL) and water (0.25 mL) was added saturated aqueous sodium bicarbonate (0 25 mL) and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 2 h The

0013213 0 04309

reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride, extracted with ethyl acetate, the organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a colorless solid. Flash chromatography on silica gel (50-100% ethyl acetate/hexanes) afforded the title compound of this example as a colorless solid, 15 mg MS 492

Examples 104-106

The following aminomethyl substituted styryl compounds were prepared using procedures analogous to those described above in Examples 101-103.

| | |
|---|---|
| Example 104 | 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)methyl]phenyl]-2-propenyl]-, 7-acetate,[2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS 548 |
| Example 105 | 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-[4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)methyl]phenyl]-2-propenyl]-,[2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS. 506 |
| Example 106 | 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-4a-[3-[4-[(dimethylamino)methyl]phenyl]- 2-propenyl]-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-MS. 450 |
| Example 107 | Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-(4-formylphenoxy)ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- |

To a stirred solution of the title product of Preparation 10 (1 9 g) in pyridine (50 mL) was added p-toluenesulfonyl chloride (2.0 g) After 18 h at room temperature, the reaction solution was partitioned between ethyl ether and 0.5 N aqueous sodium hydrogensulfate, the aqueous phase extracted with additional ethyl ether (2x), the combined organic layers dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and flash chromatographed on silica gel (50-60% ethyl acetate/hexanes) to afford a colorless foam, 1.5 g To a solution of this oil in dimethylformamide (9 mL) was added a solution of p-hydroxybenzaldehyde (0 44 g) and potassium t-butoxide (1 M in tetrahydrofuran, 3 3 mL) in dimethylformamide (5 mL, stirred at ambient temperature for 0 5 h) and the resulting solution was heated at 80 °C for 4 h. The reaction was cooled, diluted into ethyl ether, washed with water, brine, dried over

EO132130 .04309

sodium sulfate and concentrated in vacuo The resulting oil was flash chromatographed to afford the title compound of this example as a colorless foam, 1 3 g MS 476 $(M+1)^+$

Example 108 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-(4-morpholinylmethyl)phenoxy]ethyl]-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt

A solution of the title product of Example 107 (50 mg), acetic acid (7 mg), morpholine (18 mg) and sodium triacetoxyborohydride (33 mg) in 1,2-dichloroethane (2 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate, extracted with dichloromethane, the organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford an oil Flash chromatography on silica gel (ethyl acetate) afforded the title compound of this example as colorless foam, 50 mg MS. 547

Examples 109-129

The following examples were prepared using procedures analogous to those described above in Examples 107 and 108

Example 109 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-[4-[(dimethylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS 505

Example 110 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-[4-[(ethylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 505

Example 111 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-[(methylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenylester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS 491

Example 112 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-[[methyl(methylsulfonyl)amino]methyl] phenoxy]ethyl]-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα 7α,8aβ)]-, m p 82-85 °C

5013213 0 04309 9

Example 113 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-4b-[2-[4-(1-pyrrolidinylmethyl)phenoxy]ethyl]-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt, MS. 531

Example 114 Carbamic acid dimethyl- 4b,5,6 7,8,8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]phenoxy]ethyl]-7-(1-propynyl)- 2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS 560

Example 115 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-[[methyl(1-methyl-4-piperidinyl)amino]methyl]phenoxy]ethyl]-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 588

Example 116 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-[[(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]ethyl]-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 535

Example 117 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-[4-[[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 548

Example 118 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-[4-[[[2-(dimethylamino)ethyl]methylamino]methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt, MS. 562

Example 119 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-[4-[(diethylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS 533

Example 120 Carbamic acid, dimethyl- 4b-[2-[4-[(cyclopropylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS 517

6013213D 'OH3099

Example 121 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[2-[4-[[bis(2-methoxyethyl)amino]methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 593

Example 122 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[2-[4-(4-morpholinylmethyl)phenoxy]ethyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 496

Example 123 Carbamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[2-[4-(4-morpholinylmethyl)phenoxy]ethyl]-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS 567

Example 124 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-4a-[2-[4-[(dimethylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 454

Example 125 Carbamic acid dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b-[2-[4-[(dimethylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 525

Example 126 Sulfamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b-[2-[4-[(dimethylamino)methyl]phenoxy]ethyl]-4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt, MS. 561

Example 127 2 7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro- 4a-[2-[4-(hydroxymethyl)phenoxy]ethyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, m p. = 179-186 °C

Example 128 Benzaldehyde, 4-[2-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]ethoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS· 407 $(M-18)^+$

Example 129 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(2-phenoxyethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 379 $(M-18)^+$

601321309 .0430

Example 130 Naphtho[1 2-d]thiazol-7-ol, 2-amino-7-(chloroethynyl)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-9a-(phenylmethyl)-, [5a*R*,*S*-(5aα,7β,9aβ)]-

A solution of the title product of Preparation 14 (46 mg) and thiourea (22 mg) in acetonitrile (2 mL) were heated at reflux for 8 h The reaction was concentrated in vacuo, partitioned between sat. aqueous sodium bicarbonate and chloroform, the organic layer dried over sodium sulfate, concentrated in vacuo and flash chromatographed on silica gel (40% ethyl acetate/hexanes) to afford a colorless solid, 25 mg Addition of lithio-2-chloroethyne was carried out using the general procedure described above in Example 8 to afford the title compound of this example as a tan solid, 7 mg MS. 373

Example 131 Formamide, *N*-[7-(chloroethynyl)-4 5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-7-hydroxy-9a-(phenylmethyl)naphtho[1,2-d]thiazol-2-yl]-, [5a*R*,*S*-(5aα,7β,9aβ)]-

Using procedures analogous to those described in Preparations 11-14 and Example 130 above, except dimethylformamide was substituted in the thiourea cyclization reaction to afford the corresponding N-formyl derivative, which is the title product of this example MS. 401

Example 132 2H-Benz[g]indazol-7-ol, 7-(chloroethynyl)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydro-9a-(phenylmethyl)-, [5aR,S-(5aα,7β,9aβ)]-

A solution of the title product of Preparation 15 (244 mg) and hydrazine (75 mg) in ethanol (7 mL)/water (1 mL) was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was diluted into ethyl acetate, washed with water, brine, dried over sodium sulfate and flash chromatographed to afford a colorless foam, 190 mg To this foam was added a solution of ethanol (10 mL) 20% sulfuric acid/water (v/v) and the resulting solution was refluxed for 5 h. The reaction was diluted into ethyl ether, washed with sat. aqueous sodium bicarbonate, brine, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford a golden oil Addition of lithio-2-chloroethyne was carried out using the general procedure described above in Example 8 to afford the title compound of this example as a tan foam, 129 mg. MS 341

Example 133 2H-Benz[g]indazol-7-ol 7-(chloroethynyl)-4,5,5a,6,7,7,9,9a-octahydro-9a-(phenylmethyl)-, [5aR,S-(5aα,7β,9aα)]-

501321130 "04309

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 132 MS 341

Example 134 Benzo[h]quinazolin-8-ol 2-amino-8-(chloroethynyl)-5,6,6a,7,8,9,10 10a-octahydro-10a-(phenylmethyl)-, [6aR,S-(6aα 8β,10aβ)]-

A solution of sodium metal (25 mg) in isopropyl alcohol (1.5 mL) and guanidine sulfate (107 mg) were refluxed for 1h, then the title product of Preparation 15 (154 mg) was added and refluxing was continued for 24 h Work-up and subsequent elaboration according to procedures analogous to those described in Example 132 afforded the title compound of this example as a colorless foam, 43 mg MS. 368

Example 135 2-Phenanthrenol, 2-(chloroethynyl)-2,3,4,4a,9,10-hexahydro-7-methoxy-4a-(phenylmethyl)-, (2*R-cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 8. MS. 361 $(M-17)^+$

Example 136 2-Phenanthrenol, 2,3,4,4a,9,10-hexahydro-7-methoxy-2-phenyl-4a-(phenylmethyl)-, (2*R-cis*)-

To a flame dried flask, 5 ml of THF and 1 3 ml of phenylmagnesium chloride were added The title product of Example 3 (200 mg) in 5 ml THF was added dropwise to the solution (sat.) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for an hour and quenched with $NH_4Cl$ extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$ and filtered The mixture was purified with flash chromatography (25% EtOAc in hexane) on silica gel to afford the title product of this example as light yellow solid, 245 mg, yield 98%, MS 379 $(M-17)^+$

Example 137 2,7-Phenanthrenediol, 2,3,4,4a,9,10-hexahydro-2,4a-bis(phenylmethyl)-, (2*S-cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 MS: 379 $(M-17)^+$

Example 138 2,7-Phenanthrenediol 2,3,4,4a,9 10-hexahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(2-pyridinyl)-, (2*R-cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS. 383 $(M+1)^+$

0132130 .0430

Example 139 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-(4-nitrophenoxy)-4a-(phenylmethyl)- (*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 MS· 426 $(M+1)^+$

Examples 140-143

The title compounds of Examples 140-143 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 140 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1,2-propadienyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS. 329 $(M-17)^+$

Example 141 2,7-Phenanthrenediol, 2,3,4,4a,9,10-hexahydro-2-(2-naphthalenylmethyl)-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*)-, MS 429 $(M-17)^+$

Example 142 2,7-Phenanthrenediol, 2,3,4,4a,9,10-hexahydro-2-(2-naphthalenylmethyl)- 4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*)-, MS. 429 $(M-17)^+$

Example 143 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,4a-bis(phenylmethyl)-, (4a*S*)-, MS 416 $(M+18)^+$

Example 144 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-2,3,4,4a,9,10-hexahydro-4a-(phenylmethyl)-, (2*R-cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 8 MS 347 $(M-17)^+$

Example 145 2,7-Phenanthrenediol, 2-ethynyl-2,3,4,4a,9,10-hexahydro-4a-(phenylmethyl)-, (2*R-cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 5 MS. 313 $(M-17)^+$

Examples 146-147

The title compounds of Examples 146-147 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 146 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-phenyl-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS 367 $(M-17)^+$

Example 147 2,7-Phenanthrenediol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-phenyl-4a-(phenylmethyl)- (4a*S*,10a*R*)-, MS 367 $(M-17)^+$

WO 95/12130 PCT/US94/12309

Example 148 2,7-Phenanthrenediol, 2-ethynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS 350 $(M+18)^+$

Example 149 2,7-Phenanthrenediol, 2-cyclopropyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above Example 136 MS. 331 $(M-17)^+$

Example 150 2,7-Phenanthrenediol, 2-(cyclopropylethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above Example 9 MS 355 $(M-17)^+$

Example 151 2,7-Phenanthrenediol, 2-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 MS 382 $(M+18)^+$

Examples 152-153

The title compounds of Examples 152-153 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 152 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(2-thienyl)-, (4a*S*,10a*R*)- MS. 373 $(M-17)^+$

Example 153 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(2-pyridinyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 386 $(M+1)^+$

Example 154 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 6 MS 309 $(M+1)^+$

Example 155 2,7-Phenanthrenediol 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

WO 01/32130 PCT/US00/30999

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 8. MS. 349 $(M-17)^+$

Example 156 2,7-Phenanthrenediol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

A 5-L three-necked, round-bottom flask was equipped with a dry ice condenser and a dropping funnel The flask was charged with 1000 mL anhydrous THF, and 3,3,3-trifluoropropyne gas was bubbled through for 10 mins. About 100 g (~15 eqs) of the gas was condensed during this period. Solution was then cooled to -78 °C and 200 mL of n-BuLi (2 5 M solution in hexanes, ~8 eqs) was added slowly via the dropping funnel The resultant mixture was stirred under -78 °C for 1 hour Then 300 mL of anhydrous THF was added to the reaction flask. A solution of 20 g of the starting compound, 2(1H)-phenanthrenone, 4a-(benzyl)-3,4,4a,5,8,9 10,10a-octahydro-7-hydroxy-, [4a*S*-[4aα[E], 10aβ]]- in 200 mL of THF was added dropwise, followed by the addition of another 500 mL anhydrous THF, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for another hour Saturated, aqueous ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with EtOAc three times, dried and concentrated Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 2% Ethyl Acetate in Methylene Chloride to 5% Ethyl Acetate in Methylene Chloride as the eluant afforded 20 8 g of the title product of this example as a yellow-white solid MS 399 $(M-1)^+$

Example 157 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9 10 10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (4a*R*-*cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 7 MS: 307 $(M+1)^+$

Examples 158-159

The title compounds of Examples 158-159 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 8

Example 158 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aα)]- MS. 349 $(M-17)^+$

6013213D.04309

Example 159 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aβ,10aβ)]-, MS 349 $(M-17)^+$

Example 160 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(2-thiazolyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS. 392 $(M+1)^+$

Example 161 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aβ,10aα)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 8. MS 349 $(M-17)^+$

Example 162 2 7-Phenanthrenediol 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS. 349 $(M-17)^+$

Examples 163-164

The title compounds of Examples 163-164 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 8.

Example 163 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aα)]-, MS 349 $(M-17)^+$

Example 164 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aβ)]- MS 349 $(M-17)^+$

Example 165 2-Phenanthrenecarbonitrile, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2 7-dihydroxy-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

At room temperature and under nitrogen atmosphere, 159 mg of KCN was added into 75 mg of the title product of example 6 in methanol (4 ml) and followed by 0 070 mL of HOAc. The mixture was stirred overnight at room temperature, quenched with $NaHCO_3$ (sat.) , extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness The crude product was purified with column chromatography with 0 5% acetone in $CH_2Cl_2$ as the eluant to yield 20.4 mg of the

60132130 "0430099

title product of this example as white solid MS 322 (M+1) $^{+13}$C NMR (100 MHz, $CD_3OD$) δ, 24 8, 27 8, 33.6, 36 0, 37 6, 39.3, 43 6, 44 0, 74 6, 111.3, 114 6, 125 6, 126 8, 127 0, 127 9, 130 7 133 8, 136 8, 138.0, 155 1

Example 166 2-Phenanthrenecarbonitrile, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-2,7-dihydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 165 $^{13}$C NMR (100 MHz, $CD_3OD$) δ, 26.2, 29.3, 35 1, 37 4, 39 1, 41 6, 45 1, 45.5, 71.5, 112.7, 116 0, 127 1, 128.3, 128.4, 129.4, 132.1, 134 9, 138 6, 139.5, 156 5

Example 167 2-Phenanthrenecarbonitrile, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S* 10a*R*)-

Tosyl cloride (0 13 mL) was added slowly to a stirring solution of 106 mg of the corresponding phenol in 0.1 mL of triethylamine and 1 mL of anhydrous $CH_2Cl_2$ at 0 °C under nitrogen atmosphere. The reaction was allowed to warm to room temperature for 4 h, then 40 °C overnight. It is quenched with water The mixture was extracted with $CH_2Cl_2$ (X3) washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification with flash chromatography over $SiO_2$ using 20% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 63 mg of pure title product of this example as white crystalline solid MS 489 $(M+18)^+$

Example 168 2,7-Phenanthrenediol, 4a-(2,3-dihydroxypropyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 6 IR (neat) 3380, 2929, 1612 $cm^{-1}$

Example 169 Acetamide, *N*-[5-[3-(3,4,9,10-tetrahydro-7-methoxy-2-oxo-4a(2*H*)-phenanthrenyl)-1-propenyl]-2-pyridinyl]-, [*S*-(*E*)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 35 MS. 403 $(M+1)^+$

Example 170 2-Phenanthrenecarbonitrile, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S* 10a*R*)-

The title product of Example 167 (20 mg) and KOH (38 mg) in EtOH (0 7 ml) and water (0 7 ml) were mixed The mixture was refluxed overnight, then neutralized

6013213D • 04309

with HOAc, extracted with EtOAc, dried and concentrated to dryness. The crude mixture was purified with column chromatography with 5% isopropanol in hexane as the eluant to yield 1.2 mg of the pure title product of this example as the white solid MS 318 $(M+1)^+$

The title compounds of Examples 171-174 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 8

Example 171 Acetamide, *N*-[5-[3-[2-(chloroethynyl)-3,4,9,10-tetrahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-propenyl]-2-pyridinyl]-, [2*R*,4a(*E*)]-, MS 449 $(M+1)^+$

Example 172 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(2-propenyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4 90-4.97 (m, 2H), 5.45-5.61 (m, 1H), 6 51-6.53 (m 2H) 6 95 (d, 1H, J = 9).

Example 173 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(2-propenyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4 90-4 96 (m, 2H), 5 53-5.60 (m, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6 93 (d, 1H, J = 9)

Example 174 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(2-propenyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4 87-5.46 (m, 2H), 5 70-5.80 (m, 1H), 6 50 (d, 1H, J = 2.7), 6 57 (dd, 1H, J = 2.7, 8.5), 7 04 (d, 1H, J = 8 5).

Example 175 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-(2-propenyl)-, (*S*)-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4 95-5.01 (m, 2H), 5 60-5 75 (m 2H),5.95 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J = 2 6), 6 73 (dd 1H, J = 2.6, 8.5), 7 12 (d, 1H, J = 8.5)

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 3

Example 176 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(2-propenyl)- (4a*S-trans*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above or below in Example 6 MS. 357 $(M+1)^+$

EO132130 .04309

Example 177 2,7-Phenanthrenediol 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahydro-4a-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 33 MS 390 $(M+1)^+$

Example 178 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(2-propenyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aα)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above for the preparation of the title compound of Example 8. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4 95-4 99 (m, 2H) 5 60-5.80 (m, 2H), 6 50 (d, 1H, J = 2.4), 6 57 (dd, 1H, J = 2.4, 8 5) 7 03 (d 1H J = 8.5)

Examples 179-181

The title compounds of Examples 179-181 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 33.

Example 179 2,7-Phenanthrenediol 2-(chloroethynyl)-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[2-(4-hydroxy-1-piperidinyl)ethyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 404 $(M+1)^+$

Example 180 2,7-Phenanthrenediol 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 403 $(M+1)^+$

Example 181 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-[2-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]ethyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 477 (M).

Example 182 2,7-Phenanthrenediol 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 MS: 396 (M).

Example 183 2-Butenoic acid, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-, ethyl ester, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 35 MS. 406 $(M+18)^+$

5013210 .0430 9

Example 184 4a(2*H*)-Phenanthreneacetaldehyde 2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy- O-methyloxime, [2*R*-[2α,4aα,10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 34 $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.70 (s) and 3 74 (s, 3H).

Example 185 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-propyl-, (4a*R-cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 7 $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 0.826 (t, 3H, J = 7) MS 276 $(M+18)^+$

Example 186 2-Phenanthrenol, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahydro-4b-propyl-7-propylidene-,[4b*R*-(4bα,7Z,8aα)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 78. MS 285 $(M+1)^+$

Example 187 2,7-Phenanthrenediol 1 2,3 4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(2-propenyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9. MS. 279 $(M-17)^+$

Examples 188-189

The title compounds of Examples 188-189 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 7

Example 188 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-propyl-, (4a*R-trans*)- MS 259 $(M+1)^+$

Example 189 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,4a-dipropyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 285 $(M-17)^+$

Example 190 Piperazine 1-[4-[2-(chloroethynyl)-1 3,4 9,10 10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-oxo-2-butenyl]-4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 37 MS. 517 (M)

5013213O .0H3099

Example 191 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-, [2*S*-(2α,4aβ,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 7 MS 243 (M-17)$^+$

Examples 192-193

The title compounds of Examples 192-193 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 192 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,4a-dipropyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aα)]-, MS 285 (M-17)$^+$

Example 193 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,4a-dipropyl- [2*S*-(2α,4aβ,10aβ)]-, MS. 285 (M-17)$^+$

Example 194 Piperazine, 1-[4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-oxo-2-butenyl]-4-methyl-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 37 MS. 443 (M+1)$^+$

Example 195 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-(2-thienyl)-2-propenyl]-, [4a*S*(*E*)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 35 MS 382 (M-18)$^+$

Example 196 2-Phenanthrenol 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-4b,7-dipropyl-, (4b*R*,8a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS 287 (M+1)$^+$

Examples 197-202

The title compounds of Examples 197-202 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 37

Example 197 4-Piperidinol, 1-[4-[2-(chloroethynyl)-1 3,4,9,10,10a-hexahydro-2 7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-1-oxo-2-butenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS. 426 (M-17)$^+$

Example 198 2-Butenamide, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*-[3-

6013214 30 - 04309

(dimethylamino)propyl]- [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS. 446 $(M+1)^+$

Example 199 2-Butenamide, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*,*N*-diethyl-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS 416 $(M+1)^+$

Example 200 2-Butenamide 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*-[3-(4-morpholinyl)propyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS. 487 (M)

Example 201 2-Butenamide, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS 452 $(M+1)^+$

Example 202 2-Butenamide, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-, MS. 451 $(M+1)^+$

Example 203 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-(2-pyridinyl)-2-propenyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*),10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 35. MS 394 $(M+1)^+$

Example 204 2-Butenamide, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10 10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*-[2-(4-pyridinyl)ethyl]-, [2*R*-[2α,4aα(*E*) 10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 37 MS 465 $(M+1)^+$

Example 205 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[3-(5-isoxazolyl)-2-propenyl]-, [4a*S*(*E*),10a*R*]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 35 MS 366 $(M-17)^+$

Example 206 2-Butenamide, 4-[2-(chloroethynyl)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-4a(2*H*)-phenanthrenyl]-*N*-ethyl- [2*R*-[2α,4aα(*E*) 10aβ]]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to

WO 01/32130 PCT/US00/30099

those described above in Example 37 MS 370 $(M-17)^+$

Example 207 2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(2-propenyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, $^{13}C$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 116.6, 168.5

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Examples 208-209

The title compounds of Examples 208-209 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 8

Example 208 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(3-phenylpropyl)- (4a*R*)-, MS. 377 $(M-17)^+$

Example 209 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(3-phenylpropyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS. 377 $(M-17)^+$

Examples 210-212

The title compounds of Examples 210-212 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 18.

Example 210 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(2-propenyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 324 $(M+1)^+$

Example 211 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*,*N*-dimethyl-4b-(2-propenyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 353 $(M+1)^+$

Example 212 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 374 $(M+1)^+$

Examples 213-214

The title compounds of Examples 213-214 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 213 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 313 $(M-17)^+$

0132130 .04309

Example 214 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS 313 $(M-17)^+$

Examples 215-216

The title compounds of Examples 215-216 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 10

Example 215 2-Phenanthrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-, MS. 352 (M).

Example 216 2-Phenanthrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl- (4a*S*,10a*S*)-, MS. 352 (M)

Example 217 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-methyl-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 18. MS 388 $(M+1)^+$

Examples 218-219

The title compounds of Examples 218-219 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 218 2-Phenanthrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)- [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS. 331 $(M-17)^+$

Example 219 2-Phenanthrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 331 $(M-17)^+$

Example 220 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 18. MS. 398 $(M+1)^+$

Example 221 2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7β,8aβ)]-

EP 0 401 130 A2

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 14 MS 371 $(M-17)^+$

Example 222 2-Phenanthrenemethanol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-a,a-dimethyl-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 19 MS 371 $(M-17)^+$

Example 223 Carbamic acid, [4b,5,6,7,8 8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]-, 2-(dimethylamino)ethyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 28. MS 461 $(M+1)^+$

Example 224 2-Phenanthrenol, 7-(chloromethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS. 361 $(M-17)^+$

Examples 225-231

The title compounds of Examples 225-231 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 18

Example 225 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(3-phenyl-2-propenyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 400 $(M+1)^+$

Example 226 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-[2-(dimethylamino)ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 445 $(M+1)^+$

Example 227 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-[6-(dimethylamino)hexyl]-4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 501 $(M+1)^+$

Example 228 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 471 $(M+1)^+$

WO 94/20130 PCT/US94/02099

Example 229 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 514 $(M+1)^+$

Example 230 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 459 $(M+1)^+$

Example 231 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 487 $(M+1)^+$

Example 232 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt

The title compound of this example is the HCl salt of the title compound of Example 231 MS. 487 $(M+1)^+$

Examples 233-237

The title compounds of Examples 233-237 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 18.

Example 233 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7β,8aβ)]- MS 374 $(M+1)^+$

Example 234 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)- [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt, MS 483 $(M+1)^+$

Example 235 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-[4-(dimethylamino)butyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 473 $(M+1)^+$

Example 236 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[3-(4-morpholinyl)propyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 501 $(M+1)^+$

6013214.030 - 04309

Example 237 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[3-(4-morpholinyl)propyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt, MS 501 $(M+1)^+$

Example 238 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS 281 $(M-17)^+$

Examples 239-240

The title compounds of Examples 239-240 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 18.

Example 239 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-(3-methoxypropyl)-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 446 $(M+1)^+$

Example 240 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[3-(2-methoxyethoxy)propyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS: 490 $(M+1)^+$

Example 241 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 779 mg of 4-aminomethylpyridine in 10 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 3.6 mL of 2 0 M trimethylaluminum in toluene The mixture was stirred at 0 °C for 20 min then at RT for 1 h To this mixture was added 350 mg of the title compound of Example 14 in 5 mL of dichloromethane The mixture was heated to reflux overnight. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant afforded 382 mg (87 %) of the title product of this example as a white solid MS 465 $(M+1)^+$

6013213O .04309

Example 242 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, HCl salt

The title compound of this example is the HCl salt of the title compound of Example 241 MS. 465 $(M+1)^+$

Example 243 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[2-(4-pyridinyl)ethyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 241 MS. 479 $(M+1)^+$

Example 244 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 6.2 g of 2-aminomethylpyridine in 80 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 26 mL of 2.0 M trimethylaluminum in toluene. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min. then at RT for 1 h To this mixture was added 2.2 g of the title compound of Example 14 (which was made by procedures described in Example 14) in 50 mL of dichloromethane The mixture was heated to reflux overnight. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant afforded 1.4 g (53 %) of the title product of this example as a white solid MS 465 $(M+1)^+$

Examples 245-247

The compounds of Examples 245-247 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 244.

Example 245 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 244 MS. 465 $(M+1)^+$

6013213D 'OH3099

Example 246 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 479 $(M+1)^+$

Example 247 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[(tetrahydro-2-furanyl)methyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 458 $(M+1)^+$

Example 248 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 0.21 mL of 3-aminomethylpyridine in 1 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 0 1 mL of 2 0 M trimethylaluminum in hexane The mixture was stirred at 0 °C for 20 min then at RT for 1 h To this mixture was added 20 mg of the title compound of Example 14 in 1 mL of dichloromethane. The mixture was heated to reflux overnight. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 5% MeOH in dichloromethane to 10% MeOH in dichloromethane as the gradient eluant afforded 18 mg (75 %) of the title product of this example as a white solid MS. 465 $(M+1)^+$

Example 249 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl-salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 248. MS 465 $(M+1)^+$

Example 250 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248 MS 485 $(M+1)^+$

60132130 "04309

Example 251 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 251 MS 485 $(M+1)^+$

Examples 252-253

The title compounds of Examples 252-253 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 252 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 309 $(M-17)^+$

Example 253 2,7-Phenanthrenediol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 295 $(M-17)^+$

Example 254 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248. MS 485 $(M+1)^+$

Example 255 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 254 MS 485 $(M+1)^+$

Example 256 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-,[4b*S*-(4bα 7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248. MS 483 $(M+1)^+$

Example 257 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 256 MS 483 $(M+1)^+$

6013213O .0Ud309

Example 258 2 7-Phenanthrenediol 4a-(3-butenyl)-1 2,3 4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS. 293 $(M-17)^+$

Example 259 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[5-(4-morpholinyl)pentyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248 MS. 529 $(M+1)^+$

Example 260 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[5-(4-morpholinyl)pentyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt

The title compound of this example is the HCl salt of the title compound of Example 259 MS. 529 $(M+1)^+$

Example 261 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-*N*-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-,[4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248. MS 463 $(M+1)^+$

Example 262 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-*N*-[3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-,[4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 261 MS. 463 $(M+1)^+$

Examples 263-265

The title compounds of Examples 263-265 were prepared by procedures analogous to those described above for the preparation of the title compound of Example 59

Example 263 Carbamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b,5 6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-methoxy-4b-(2-methoxyethyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 420 $(M+1)^+$

6 04+0' 0E132L30 9

Example 264 Carbamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(2-methoxyethyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- MS 406 $(M+1)^+$

Example 265 Carbamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b-[2-[2-(dimethylamino)-2-oxoethoxy]ethyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα 7α,8aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.94 (s 3H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4 34 (s 2H).

Example 266-267

The title compounds of Examples 266-267 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 248.

Example 266 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-2-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 451 $(M+1)^+$

Example 267 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-2-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt, MS. 451 $(M+1)^+$

Example 268 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 MS 452 $(M+1)^+$

Examples 269-270

The title products of Examples 269-270 are the HCl salt and the p-methanesulfonic acid salt, respectively, of the title product of Example 268.

Example 269 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt, MS. 452 $(M+1)^+$

Example 270 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-p-methanesulfonic acid salt, MS 452 $(M+1)^+$

6 0E40'0132130

Example 271 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α 8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248 MS. 450 (M)

Example 272 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα 7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 271 MS 451 $(M+1)^+$

Examples 273-274

The title compounds of Examples 273-274 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 248

Example 273 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-4-pyrimidinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 452 $(M+1)^+$

Example 274 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 417 $(M+1)^+$

Example 275 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt

The title compound of this example is the HCl salt of the title compound of Example 274 MS 417 $(M+1)^+$

Example 276 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-1,3,4-thiadiazol-2-yl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248 MS. 458 $(M+1)^+$

Example 277 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7,8 8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-1,3 4-thiadiazol-2-yl- [4b*S*-(4bα 7α,8aβ)]-HCl salt

60132130 .04309

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 276 MS 458 $(M+1)^+$

Example 278 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-2-pyrimidinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 248. MS. 452 $(M+1)^+$

Example 279 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-2-pyrimidinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 278 MS 452 $(M+1)^+$

Examples 280-283

The title compounds of Examples 280-283 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 248.

Example 280 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-(cyanomethyl)-4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 413 $(M+1)^+$

Example 281 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 454 $(M-1)^+$

Example 282 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-1,2,4-triazin-3-yl-, [4b*S*-(4bα,7α 8aβ)]-, MS 453 $(M+1)^+$

Example 283 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-methoxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 466 $(M+1)^+$

Example 284 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-methoxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 283 MS 466 $(M+1)^+$

6013210 .0403099

Example 285 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-7-(2-thiazolyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 16 MS. 366 $(M+1)^+$

Examples 286-287

The title compounds of Examples 286-287 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 248

Example 286 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-*N*-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 454 $(M+1)^+$

Example 287 1*H*-Pyrazol-3-amine, 5-methyl-1-[[4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]carbonyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 454 $(M+1)^+$

Example 288 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 16. MS. 360 $(M+1)^+$

Example 289 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 288 MS 360 $(M+1)^+$

Example 290 Carbamic acid, [2-(4-morpholinyl)ethyl]-, 4b-butyl-4b,5 6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 MS. 469 $(M+1)^+$

Example 291 Carbamic acid, [2-(4-morpholinyl)ethyl]-, 4b-butyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 290 MS 469 $(M+1)^+$

6013210 "0430995

Example 292 Carbamic acid [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b-butyl-4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 MS. 453 $(M+1)^+$

Example 293 2(3*H*)-Phenanthrenone, 7-fluoro-4,4a,9,10-tetrahydro-4a-(phenylmethyl)- (*S*)-, $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5 99 (s, 1H), 6 88-6.93 (m, 1H)

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 1

Example 294 Carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b-butyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 MS. 427 $(M+1)^+$

Examples 295-296

The title compounds of Examples 295-296 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 16

Example 295 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- and 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 413 $(M+2)^+$

Example 296 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 290 $(M-17)^+$

Example 297 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 MS. 391 $(M+1)^+$

Examples 298-299

EP 0 732 130 A1

The title compounds of Examples 298-299 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 16

Example 298 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(2-thiazolyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 380 $(M+1)^+$

Example 299 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 3374 $(M+1)^+$

Example 300 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 299 MS 3374 $(M+1)^+$

Example 301 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(2-pyrimidinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 MS 391 $(M+1)^+$

Example 302 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-thiazolyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 16. MS 414 $(M+1)^+$

Example 303 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 16. MS. 408 $(M+1)^+$

Example 304 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 16 MS 408 $(M+1)^+$

6013214 "0430995

Example 305 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 304 MS 408 $(M+1)^+$

Example 306 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. MS. 405 $(M+1)^+$

Example 307 2-Phenanthrenol, 4a-butyl-1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα 10aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 306 MS. 405 $(M+1)^+$

Example 308 4*H*-Benzo[a]quinolizin-4-one, 1,2,3,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 40 MS 350 $(M+1)^+$

Examples 309-311

The title compounds of Examples 309-311 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 15.

Example 309 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b-butyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS: 322 $(M+1)^+$

Example 310 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-(2-propenyloxy)-4b-propyl-7-(1-propynyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 5.88-5.97 (m, 1H)

Example 311 Acetic acid, [[7-cyano-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, ethyl ester, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4.25 (s, 1H)

Example 312 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

WO 94/04530 PCT/US93/07809

The title compound was obtained as described in Example 627, below, except 4-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 2-picolyl chloride hydrochloride Mass. 442 $(M+1)^+$

Example 313 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 0 88 (t, 3H J = 7 3), 6.43 (d, 1H, J = 8 3)

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 15

Example 314 2-Phenanthrenol, 7-(5-hexenyloxy)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 63 MS 415 $(M-17)^+$

Example 315 2-Phenanthrenol, 7-[(4-ethenylphenyl)methoxy]-1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 39 MS 449 $(M-17)^+$

Example 316 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pyridinyl)-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 MS. 469 $(M+1)^+$

Example 317 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pyridinyl)-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 316 MS 534 $(M+1)^+$

Example 318 2-Phenanthrenol, 7-[[5-(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)pentyl]oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

0012130 · 0430599

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 12. MS 469 $(M+1)^+$

Examples 319-320

The title compounds of Examples 319-320 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136.

Example 319 2,7-Phenanthrenediol, 2-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS 385 $(M-17)^+$

Example 320 2,7-Phenanthrenediol, 2-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS. 385 $(M-17)^+$

Example 321 2-Phenanthrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-phenyl-4b-(phenylmethyl)-,(4b*S*,8a*R*)- $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6 58-6 63 (m 2H)

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10

Examples 322-323

The title compounds of Examples 322-323 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 12.

Example 322 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-[[5-(1-piperidinyl)pentyl]oxy]-2-propyl- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 504 $(M+1)^+$

Example 323 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-[[5-(1-pyrrolidinyl)pentyl]oxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 490 $(M+1)^+$

Example 324 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described below in Example 332. MS. 483 $(M-17)^+$

Example 325 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt

501321.30 .DH3099

The title compound of this example is the HCl salt of the title compound of Example 324 MS 483 $(M-17)^+$

Example 326 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described below in Example 332. MS 483 $(M-17)^+$

Example 327 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-(4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- HCl salt

The title compound of this example is the HCl salt of the title compound of Example 326. MS. 483 $(M-17)^+$

Examples 328-331

The title compounds of Examples 328-331 were prepared by procedures analogous to those described below in Example 332

Example 328 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(4,6-dimethyl-2-pyridinyl)-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS- 479 $(M+1)^+$

Example 329 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-(6-methyl-2-pyridinyl)-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 465 $(M+1)^+$

Example 330 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(6-methyl-2-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 479 $(M+1)^+$

Example 331 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(6-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 479 $(M+1)^+$

Example 332 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 250 mg of 2-methyl-3-aminomethylpyridine in 5 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 1 02 mL of 2.0 M trimethylaluminum in

60132130 · 040309

toluene. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min. then at RT for 1 h. To this mixture was added 100 mg of the title compound of Example 14 in 5 mL of dichloromethane The mixture was heated to reflux overnight. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 90% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 99 mg (80 %) of the title product of this example as a white solid MS 479 $(M+1)^+$

Examples 333-336

The compounds of Examples 333-336 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 244

Example 333 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-4b 5,6 7,8,8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 480 $(M+1)^+$

Example 334 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-(4-methyl-2-pyrimidinyl)-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 466 $(M+1)^+$

Example 335 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 480 $(M+1)^+$

Example 336 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propenyl)-, [2*R*-[2α,2(*E*),4aα,10aβ]]-, MS. 347 $(M-1)^+$

Example 337 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5 6 7 8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 332 MS. 479 $(M+1)^+$

Example 338 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 232 mg of 2-methyl-3-aminomethylpyridine in 10 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$ was added 0 95 mL of 2.0 M trimethylaluminum in toluene. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min then at RT for 1 h To this mixture was added 300 mg of 2-phenanthrenecarboxylic acid 4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propyl)- methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- in 10 mL of dichloromethane The mixture was heated to reflux overnight. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 10 % isopropanol and 1 % acetone in hexanes to 30 % isopropanol and 5 % acetone in hexanes as the gradient eluant afforded 303 mg (80 %) of the title product of this example as a white solid $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.56 (s, 2H), MS 483 $(M+1)^+$

Example 339 — 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 338. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 2.56 (s, 2H), MS 483 $(M+1)^+$

Examples 340-342

The title compounds of Examples 340-342 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 338

Example 340 — 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-[(2-chloro-6-methyl-4-pyridinyl)methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 517 (M)

Example 341 — 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-4-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 483 $(M+1)^+$

Example 342 — 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α 8aβ)]-, MS. 469 $(M+1)^+$

0132130 "0132099

Example 343 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b 5,6,7,8 8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl salt

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 342. MS 469 $(M+1)^+$

Examples 344-345

The title compounds of Examples 344-345 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 338.

Example 344 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 469 $(M+1)^+$

Example 345 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 469 $(M+1)^+$

Examples 346-347

The title compounds of Examples 346-347 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 346 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(4-methyl-1-pentynyl)-4a-(phenylmethyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 371 $(M-17)^+$

Example 347 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-methyl-1-butynyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 357 $(M-17)^+$

Example 348 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3 3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS 487 $(M-17)^+$

Examples 349-350

The title compounds of Examples 349-350 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 338.

6013213O .0430Hd

Example 349 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 456 $(M+1)^+$

Example 350 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-2-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7 22 (d, 1H, J = 1)

Examples 351-353

The title compounds of Examples 351-353 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 10

Example 351 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(2-methylpropyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS. 347 $(M-17)^+$

Example 352 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(2-methylpropyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 347 $(M-17)^+$

Example 353 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-methylbutyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS: 361 $(M-17)^+$

Examples 354-355

The title compounds of Examples 354-355 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 74

Example 354 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-2-(3-methyl-1-butynyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- MS 448 $(M-17)^+$

Example 355 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα 10aβ)]-, MS 496 $(M+1)^+$

Example 356 4*H*-Benzo[a]quinolizin-4-one, 1,2,3,6,7 11b-hexahydro-9-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3*S*-*cis*)-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4.53 (dm, 1H, J = 13).

6013213D . 04309

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 42

Examples 357-358

The title compounds of Examples 357-358 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 357 2-Phenanthreneacetonitrile, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,7-dihydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS. 346 (M-1)$^+$

Example 358 2-Phenanthreneacetonitrile, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2,7-dihydroxy-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS 346 (M-1)$^+$

Examples 359-360

The title compounds of Examples 359-360 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 359 2,7-Phenanthrenediol, 2-cyclopentyl-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS 359 (M-17)$^+$

Example 360 2,7-Phenanthrenediol, 2-cyclohexyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, MS 389 (M-1)$^+$

Examples 361-363

The title compounds of Examples 361-363 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 332.

Example 361 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-4-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 455 (M+1)$^+$

Example 362 2-Phenanthrenecarboxamide, *N*-(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 523 (M)

Example 363 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 455 (M+1)$^+$

Examples 364-365

EP 0 813 130 A2

The title compounds of Examples 364-365 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 364 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(2-methylpropyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 456 $(M+1)^+$

Example 365 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-methylbutyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 370 $(M+1)^+$

Examples 366-368

The title compounds of Examples 366-368 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 10

Example 366 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(4-methylpentyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α 4aα,10aβ)]-, MS 391 $(M-1)^+$

Example 367 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(4-methylpentyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]- MS 391 $(M-1)^+$

Example 368 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 393 $(M-1)^+$

Examples 369-370

The title compounds of Examples 369-370 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 369 2-Phenanthrenepropanol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-hydroxy-a,a-dimethyl-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 486 $(M+1)^+$

Example 370 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(4-methylpentyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 484 $(M+1)^+$

Examples 371-372

The title compounds of Examples 371-372 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

6013214.0 • 6600409

Example 371 2 7-Phenanthrenediol, 2-(cyclopropylmethyl)-1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS: 363 (M+1)$^+$

Example 372 2,7-Phenanthrenediol, 2-(cyclopropylmethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS 363 (M+1)$^+$

Example 373 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-hydroxypropyl)-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS. 365 (M-1)$^+$

Examples 374-375

The title compounds of Examples 374-375 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 374 2,7-Phenanthrenediol 2-(3 3-dimethyl-1-butynyl)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 387 (M-1)$^+$

Example 375 2,7-Phenanthrenediol, 2-(3,3-dimethyl-1-butynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS 387 (M-1)$^+$

Example 376 2-Phenanthrenol, 2-(cyclopropylethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS 464 (M+1)$^+$

Example 377 2,7-Phenanthrenediol, 2-(2-cyclopropylethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS 361 (M-17)$^+$

Examples 378-379

The title compounds of Examples 378-379 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

60132130 "0430099

Example 378 2-Phenanthrenol, 2-(3,3-dimethyl-1-butynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8 61 (s, 1H)

Example 379 2-Phenanthrenepropanol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]- MS 458 $(M+1)^+$

Examples 380-381

The title compounds of Examples 380-381 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 380 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(phenylethynyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 407 $(M-1)^+$

Example 381 2,7-Phenanthrenediol 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahydro-2-(phenylethynyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS 407 $(M-1)^+$

Example 382 2,7-Phenanthrenediol, 2-(3,3-dimethylbutyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS. 391 $(M-1)^+$

Example 383 2-Phenanthrenol, 2-(2-cyclopropylethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS 450 $(M-17)^+$

Example 384 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 3 Mass. 321 $(M+1)^+$

Example 385 (3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-methoxy-, (*S*)-

0132130 .04309 9

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 1 Mass. 335 $(M+1)^+$

Examples 386-387

The title compounds of Examples 386-387 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 6

Example 386 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (4a*S*)-, Mass 321 $(M-1)^+$

Example 387 2(1*H*)-Phenanthrenone 3,4,4a 9 10 10a-hexahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-methoxy-, (4a*S*)-, Mass 335 $(M-1)^+$

Example 388 2,7-Phenanthrenediol, 2-(chloroethynyl)-2,3,4,4a,9,10-hexahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (2*R*-*cis*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 8. Mass 363 $(M-17)^+$

Example 389 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (4a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 6. Mass 325 $(M+1)^+$

Examples 390-391

The title compounds of Examples 390-391 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 8

Example 390 2-Phenanthrenol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-methoxy-, Mass 397 $(M+1)^+$

Example 391 2-Phenanthrenol, 2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-methoxy-, Mass 397 $(M+1)^+$

Examples 392-393

The title compounds of Examples 392-393 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 10.

Example 392 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-propyl-, (4a*S*)-, Mass. 366 (M), 384 $(M+18)^+$

6013214D.04309

Example 393 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-propyl- (4a*S*)-, Mass 366 (M), 384 $(M+18)^+$

Examples 394-406

The title compounds of Examples 394-406 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 77

Example 394 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3 4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-,oxime, (4a*S*)-, Mass 322 $(M+1)^+$

Example 395 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-,*O*-(phenylmethyl)oxime, (4a*S*)-, Mass 412 $(M+1)^+$

Example 396 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-,*O*-[(4-nitrophenyl)methyl]oxime, (4a*S*)-, Mass 457 $(M+1)^+$

Example 397 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-ethyloxime (*S*)- Mass. 384 $(M+1)^+$

Example 398 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-1,7,10a-trihydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-ethyloxime, Mass 398 $(M+1)^+$

Example 399 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-1,7,10a-trihydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-ethyloxime, Mass 398 $(M+1)^+$

Example 400 Benzoic acid, [3,4 4a 9 10 10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-phenanthrenylidene]hydrazide, (4a*S*-*trans*)-, Mass 441 $(M+1)^+$

Example 401 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9 10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-2-propenyloxime, (4a*S*-*trans*)-, Mass. 378 $(M+1)^+$

Example 402 Acetic acid, [[[3,4,4a,9,10 10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-phenanthrenylidene]amino]oxy]-, (4a*S*-*trans*)-, Mass 396 $(M+1)^+$

Example 403 Hydrazinecarboxylic acid, [3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-

0132130 .04309

phenanthrenylidene]-, ethyl ester,(4a*S-trans*)-, Mass 409 $(M+1)^+$

Example 404 Acetic acid, [[3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-phenanthrenylidene]amino]oxy]-, methyl ester, (4a*S-trans*)-, Mass: 410 $(M+1)^+$

Example 405 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-methyloxime, Mass 350 $(M+1)^+$

Example 406 3-Pyridinecarboxylic acid, [3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-phenanthrenylidene]hydrazide,(4a*S-trans*)-, Mass. 442 $(M+1)^+$

Example 407 Acetic acid, [4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(3*H*)-phenanthrenylidene]-, ethyl ester, [*S*-(*E*)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 78. Mass. 391 $(M+1)^+$

Example 408 Acetic acid cyano-, [3,4,4a,9,10 10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-phenanthrenylidene]hydrazide,(4a*S-trans*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 77 Mass. 404 $(M+1)^+$

Example 409 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[(4-aminophenyl)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 6 Mass 322 $(M-1)^+$

Examples 410-411

The title compounds of Examples 410-411 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 77

Example 410 Hydrazinecarboxylic acid, [4,4a,9,10-tetrahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(3*H*)-phenanthrenylidene]-, ethyl ester, (*S*)-, Mass. 407 $(M+1)^+$

6013214 30 .04309 9

Example 411 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[(4-aminophenyl)methyl]-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-, *O*-ethyloxime Mass. 365 $(M+1)^+$

Examples 412-413

The title compounds of Examples 412-413 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 10

Example 412 2,7-Phenanthrenediol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*-, Mass 408 $(M+1)^+$

Example 413 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass 408 $(M+1)^+$

Examples 414-415

The title compounds of Examples 414-415 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 77

Example 414 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-, *O*-ethyloxime, (4a*S-trans*)- Mass. 407 $(M+1)^+$

Example 415 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-, *O*-methyloxime, (4a*S-trans*)-, Mass 393 $(M+1)^+$

Examples 416-418

The title compounds of Examples 416-418 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 78

Example 416 2-Phenanthrenol 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-propylidene- (4b*S*,7*Z*)-, Mass 349 $(M+1)^+$

Example 417 2-Phenanthrenol, 7-butylidene-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (4b*S*,7*Z*)-, Mass 363 $(M+1)^+$

Example 418 Acetonitrile [3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2(1*H*)-phenanthrenylidene]-, [4a*S*-(2*Z* 4aα,10aβ)]-, Mass 363 $(M+18)^+$

EP 0 413 213 A2

Examples 419-421

The title compounds of Examples 419-421 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136.

Example 419 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass 450 $(M+1)^+$

Example 420 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass. 450 $(M+1)^+$

Example 421 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass 409 $(M+1)^+$

Example 422 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-(1-hydroxypropyl)-, (4a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 30 Mass: 400 $(M+18)^+$

Examples 423-426

The title compounds of Examples 423-426 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 423 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass. 349 $(M+17)^+$

Example 424 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-propyl-, (4a*S* 10a*R*)-, Mass 349 $(M+17)^+$

Example 425 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]amino]phenyl]methyl]-2-propyl-,(4a*S*,10a*R*)-, Mass. 491 $(M+1)^+$

Example 426 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)- Mass. 408 $(M+1)^+$

Example 427 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-(1-hydroxypropyl)- (4a*S*,10a*S*)-

WO 01/21130 PCT/US00/25309

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 30 Mass 382 (M).

Examples 428-429

The title compounds of Examples 428-429 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 78

Example 428 2-Phenanthrenol, 7-butylidene-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, [4b*S*-(4bα,7*Z*,8aα)]-, Mass: 363 $(M+1)^+$

Example 429 2-Phenanthrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-pentylidene-, [4b*S*-(4bα,7*Z*,8aα)]-, Mass. 377 $(M+1)^+$

Examples 430-432

The title compounds of Examples 430-432 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 77

Example 430 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-(phenylmethyl)oxime, (4a*S*-*cis*)-, Mass 428 $(M+1)^+$

Example 431 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-2-propenyloxime, (4a*S*-*cis*)-, Mass. 378 $(M+1)^+$

Example 432 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, *O*-ethyloxime, (4a*S*-*cis*)-, Mass. 366 $(M+1)^+$

Example 433 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[(3-aminophenyl)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 Mass. 366 $(M+1)^+$

Examples 434-435

The title compounds of Examples 434-435 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

EO132130 .04309

Example 434 2 7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-[3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-1-propynyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass. 481 (M+18)$^+$

Example 435 2,7-Phenanthrenediol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]- 2-[3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]-1-propynyl]- (4a*S*,10a*S*)-, Mass 481 (M+18)$^+$

Examples 436-438

The title compounds of Examples 436-438 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 436 2,7-Phenanthrenediol, 2-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass. 380 (M).

Example 437 2,7-Phenanthrenediol, 2-butyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]- (4a*S*,10a*S*)-, Mass 381 (M+1)$^+$

Example 438 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-[(1-methyl-4-piperidinyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass 463 (M+1)$^+$

Example 439 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[(3-aminophenyl)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass 362 (M+1)$^+$

Examples 440-442

The title compounds of Examples 440-442 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 440 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-(methylamino)phenyl]methyl]-2-propyl- (4a*S*,10a*S*)-, Mass 380 (M+1)$^+$

Example 441 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl- (4a*S*,10a*R*)-, Mass 408 (M+1)$^+$

Example 442 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl- (4a*S*,10a*R*)-, Mass. 408 (M+1)$^+$

60132130 · 040999

Examples 443-444

The title compounds of Examples 443-444 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 443 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-(1-propynyl)-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass 404 $(M+1)^+$

Example 444 2,7-Phenanthrenediol 2-ethynyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[3-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-, (4a*S*,10a*S*)- Mass. 390 $(M+1)^+$

Example 445 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 Mass 462 $(M+14)^+$

Examples 446-447

The title compounds of Examples 446-447 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 77

Example 446 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-,*O*-ethyloxime, (4a*S-trans*)-, Mass. 350 $(M+1)^+$

Example 447 2(1*H*)-Phenanthrenone, 3,4,4a,9,10 10a-hexahydro-7-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-,*O*-ethyloxime, (4a*S-trans*)-, Mass 350 $(M+1)^+$

Examples 448-449

The title compounds of Examples 448-449 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 448 2 7-Phenanthrenediol 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(2-pyridinylethynyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass 410 $(M+1)^+$

Example 449 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass. 390 $(M+1)^+$

Example 450 2-Phenanthrenol, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-7,7-diethoxy-4b,5,6 7,8 8a,9,10-octahydro-, (4b*S-trans*)-

6013213O .04309S

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above Preparation 5 Mass: 424 $(M+1)^+$

Example 451 2-Phenanthrenol, 7,7-diethoxy-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*-*trans*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 77 Mass. 335 $(M-45)^+$

Example 452 2,7-Phenanthrenediol, 2-[3-(dimethylamino)-1-propynyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass: 390 $(M+1)^+$

Example 453 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-3,4,4a,9 10 10a-hexahydro-7-hydroxy-, *O*-ethyloxime, (4a*S*-*trans*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 77 Mass. 393 $(M+1)^+$

Examples 454-456

The title compounds of Examples 454-456 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 454 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[(4-aminophenyl)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl- (4a*S*,10a*S*)-, Mass. 348 $(M-17)^+$

Example 455 Acetamide, *N*-[4-[(1,3,4,9 10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-propyl-4a(2*H*)-phenanthrenyl)methyl]phenyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass. 407 (M)

Example 456 Acetamide, *N*-[3-[[2-(acetyloxy)-1,3,4,9 10 10a-hexahydro-7-hydroxy-2-propyl-4a(2*H*)-phenanthrenyl)methyl]phenyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass: 450 $(M+1)^+$

Example 457 2,7-Phenanthrenediol 4a-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above Example 9 Mass 390 $(M+1)^+$

0132130 .04309

Example 458 2 7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136. Mass 408 $(M+1)^+$

Example 459 Carbamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl ester (4b*S*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 58. Mass 438 $(M+1)^+$

Example 460 Acetamide, *N*-[3-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass. 386 $(M-17)^+$

Example 461 1-Pyrrolidinecarboxylic acid, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl ester, (4b*S*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 58. Mass. 464 (M)

Examples 462-465

The title compounds of Examples 462-465 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136

Example 462 Cyanamide, [3-[(1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-propyl-4a(2*H*)-phenanthrenyl)methyl]phenyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass 389 $(M-1)^+$

Example 463 Cyanamide, [3-[(1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-propyl-4a(2*H*)-phenanthrenyl)methyl]phenyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass. 389 $(M-1)^+$

Example 464 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl-4a-[[3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]phenyl]methyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass. 450 $(M+1)^+$

60132130 .040

Example 465 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl-4a-[[3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]phenyl]methyl]-, (4a*S*,10a*S*)-, Mass: 450 $(M+1)^+$

Example 466 Carbamic acid, dimethyl-, 4-[[7-[[(dimethylamino)carbonyl]oxy]-1,3,4,9 10,10a-hexahydro-2-hydroxy-2-propyl-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl ester,(4a*S* 10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 58 Mass 526 $(M+18)^+$

Example 467 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 Mass. 408 $(M+1)^+$

Example 468 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[(3-aminophenyl)methyl]-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy-, *O*-ethyloxime, (4a*S*-*trans*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 77 Mass. 365 $(M+1)^+$

Example 469 Carbamic acid, dimethyl-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-[[4-[(1-methylethyl)amino]phenyl]methyl]-7-propyl-2-phenanthrenyl ester,(4b*S*,8a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 58. Mass. 479 $(M+1)^+$

Example 470 2-Phenanthrenol, 4b-[(3-aminophenyl)methyl]-7-(ethoxyamino)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-, (4b*S*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 Mass. 367 $(M+1)^+$

Examples 471-472

The title compounds of Examples 471-472 were prepared by procedures analogous to those described above in Examples 58.

Example 471 Carbamic acid dimethyl- 4b-[(3-aminophenyl)methyl]-7-(ethoxyimino)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-2-phenanthrenyl ester, (4a*S*-*trans*)-, Mass 436 $(M+1)^+$

EP 0 132 130 A2

Example 472 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[[3-[[(dimethylamino)carbonyl]amino]phenyl]methyl]-7-(ethoxyimino)-4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahydro-2-phenanthrenyl ester, (4a*S-trans*)- Mass. 407 $(M+1)^+$

Example 473 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass 390 $(M+1)^+$

Example 474 Carbamic acid, dimethyl-, 4b-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,(4b*S*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 58. Mass. 461 $(M+1)^+$

Example 475 2-Phenanthrenol, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-7-(ethylamino)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-, (4b*S*,8a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Preparation 4. Mass. 379 $(M+1)^+$

Example 476 Acetamide, *N*-[4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-hydroxy-3-phenanthrenyl]-*N*-ethyl-, (4a*R*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 47 Mass. 421 $(M+1)^+$

Example 477 Acetamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass: 404 $(M+1)^+$

Examples 478-479

The title compounds of Examples 478-479 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 58.

Example 478 1-Piperazinecarboxylic acid 4-methyl- 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-

60132130 · 0430

7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,(4b*S*,8a*R*)-, Mass 516 $(M+1)^+$

Example 479 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, 7-carbamate, (4a*S* 10a*R*)-, Mass 433 $(M+1)^+$

Example 480 4-Morpholinecarboxamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2 7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, [2*R*-(2α,4aα 10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass. 476 $(M+2)^+$

Example 481 Example Carbamic acid, [3-(dimethylamino)propyl]-, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,(4b*S*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass 518 $(M+1)^+$

Example 482 Acetamide, *N*-[4-[[7-[(aminocarbonyl)oxy]-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, (4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 55. Mass. 447 $(M+1)^+$

Example 483 Benzonitrile, 4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-propyl-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above or below in Example 136. Mass: 375 (M).

Examples 484-487

The title compounds of Examples 484-487 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 484 Carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 530 $(M+1)^+$

WO 00/32130 PCT/US99/29099

Example 485 1-Piperidinecarboxylic acid, 4-(dimethylamino)-,4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 544 $(M+1)^+$

Example 486 1-Piperazinecarboxylic acid, 4-acetyl-, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 544 $(M+1)^+$

Example 487 2,7-Phenanthrenediol 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, 7-(methylcarbamate), [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 447 $(M+1)^+$

Examples 488-489

The title compounds of Examples 488-489 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 6

Example 488 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-3,4,4a,9,10,10a-hexahydro-7-hydroxy- (4a*S-trans*)-, Mass. 350 $(M+1)^+$

Example 489 Carbamic acid, [4-[(1 3,4 9 10 10a-hexahydro-7-hydroxy-2-oxo-4a(2*H*)-phenanthrenyl)methyl]phenyl]- 1 1-dimethylethyl ester, (4a*S-trans*)-, Mass. 423 $(M+2)^+$

Example 490 Carbamic acid, 1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-, 4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,(4b*S*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass: 500 $(M+1)^+$

Example 491 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aα)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136. Mass 395 $(M+2)^+$

Examples 492-495

The title compounds of Examples 492-495 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

6013213D • 0430995

Example 492 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-2-(1-propynyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 362 (M)

Example 493 Glycine, *N*-[3-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2-hydroxy-7-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-*N*-methyl-, methyl ester, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 521 $(M+2)^+$

Example 494 Glycine, *N*-[3-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2-hydroxy-7-(2-methoxy-2-oxoethoxy)-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-*N*-(2-methoxy-2-oxoethyl)-,methyl ester, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 579 $(M+2)^+$

Example 495 Urea, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-*N*,*N*-dimethyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 435 $(M+2)^+$

Example 496 Acetamide, 2-[[3-[[7-(2-amino-2-oxoethoxy)-1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2-hydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]methylamino]-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 55 Mass: 491 $(M+2)^+$

Examples 497-499

The title compounds of Examples 497-499 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 497 Methanesulfonamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 442 $(M+3)^+$

Example 498 Acetamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 404 $(M+1)^+$

532

6013213O.04309

Example 499 Acetamide *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 404 $(M+1)^+$

Example 500 Carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass 470 $(M-16)^+$

Example 501 2-Pyridinecarboxamide, *N*-[4-[[1,3 4 9 10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass. 434 $(M-32)^+$

Example 502 Carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,monohydrochloride, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass. 506 $(M-17)^+$

Example 503 5-Isoxazolecarboxamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass 459 $(M+3)^+$

Example 504 Acetamide 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 55 Mass. 404 $(M+1)^+$

Example 505 1(2*H*)-Pyrimidineacetamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-3,4-dihydro-5-methyl-2,4-dioxo-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

6013230 • 042099

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass 546 $(M+18)^+$

Example 506 Carbamic acid, dimethyl-, 2-[[7-[[(dimethylamino)carbonyl]oxy]-4b-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]ethyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass: 576 $(M+1)^+$

Example 507 Acetamide, N-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]- [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 Mass: 476 $(M+2)^+$

Examples 508-511

The title compounds of Examples 508-511 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 508 Carbamic acid, [3-(dimethylamino)propyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 457 $(M-17)^+$

Example 509 Carbamic acid, dimethyl-, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-2,7-phenanthrenediyl ester, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 489 $(M+1)^+$

Example 510 Carbamic acid, [2-(4-morpholinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- Mass. 485 $(M-17)^+$

Example 511 Carbamic acid, [3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-, 4b,5,6 7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 498 $(M+1)^+$

Example 512 Acetic acid, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

601321130 .0430

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 54 Mass 418 (M).

Example 513 1*H*-Imidazole-4-sulfonamide, *N*-[4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-1-methyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass. 523 $(M+18)^+$

Example 514 Acetamide, *N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 Mass: 517 $(M+1)^+$

Example 515 Acetamide, 2,2'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-2,7-phenanthrenediyl]bis(oxy)]bis-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 55 Mass. 459 $(M-1)^+$

Example 516 Acetamide, *N*-[3-(1*H*-Imidazol-1-yl)propyl]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244. Mass 512 $(M+1)^+$

Example 517 Carbamic acid [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass: 461 $(M+1)^+$

Example 518 Carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-HCl

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 517 Mass 498 $(M+1)^+$

5013213D-04309

Examples 519-523

The title compounds of Examples 519-523 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 244.

Example 519 Acetamide, 2-[[4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-[2-(3-pyridinyl)ethyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 509 $(M+1)^+$

Example 520 Piperazine, 1-methyl-4-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]acetyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 487 $(M+1)^+$

Example 521 Acetamide, *N*-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 544 $(M+1)^+$

Example 522 Piperidine, 1-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]acetyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 541 $(M+1)^+$

Example 523 Acetamide, *N*-methoxy-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 432 $(M-1)^+$

Example 524 2-Phenanthrenol, 7-[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74. Mass 429 $(M+1)^+$

Examples 525-526

The title compounds of Examples 525-526 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 525 Carbamic acid [3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-, 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 501 $(M+1)^+$

5013213D 04309

Example 526 Acetamide, *N*-hydroxy-2-[[4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 418 $(M-1)^+$

Examples 527-528

The title compounds of Examples 527-528 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 67

Example 527 2-Phenanthrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-, Mass 444 $(M+1)^+$, isomer of title compound of Example 528.

Example 528 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[2-(1-pyrrolidinyl)ethoxy]-, Mass. 444 $(M+1)^+$, isomer of title compound of Example 527

Examples 529-535

The title compounds of Examples 529-535- were prepared by procedures analogous to those described above in Example 244

Example 529 Acetamide, *N*-(methylsulfonyl)-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 480 $(M-1)^+$

Example 530 Acetamide, 2-[[4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 495 $(M+1)^+$

Example 531 Acetamide, 2-[[4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 495 $(M+1)^+$

Example 532 Acetamide, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 481 $(M+1)^+$

Example 533 Acetamide 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 482 $(M+1)^+$

SO132130 .04309

Example 534 Ethanimidamide, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 403 $(M+1)^+$

Example 535 Carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b-[[4-(acetylamino)phenyl]methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 544 $(M+1)^+$

Example 536 Carbamothioic acid, dimethyl- *O*-[4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl] ester [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass: 434 $(M+1)^+$

Examples 537-538

The title compounds of Examples 537-538 were prepared by procedures analogous to those described in Example 74.

Example 537 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyrimidinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 425 $(M+1)^+$

Example 538 2-Phenanthrenol, 7-[(2-amino-6-methyl-4-pyrimidinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 454 $(M+1)^+$

Example 539 Acetamide, *N*-[2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244. Mass. 515 $(M+1)^+$

Example 540 Carbamic acid, [2-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass 501 $(M+1)^+$

WO 01/21130 PCT/US00/25099

Example 541 3-Pyridinecarboxamide, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα 7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74. Mass 467 $(M+1)^+$

Example 542 Carbamic acid [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]- 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(2-propenyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass. 437 $(M+1)^+$

Examples 543-544

The title compounds of Examples 543-544 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 69

Example 543 2-Phenanthrenol 7-[[5-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 500 $(M+1)^+$

Example 544 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-[[5-(1-piperidinylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 526 $(M+1)^+$

Example 545 2-Phenanthrenol, 7-[(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)oxy]-1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass: 486 $(M+1)^+$

Examples 546-547

The title compounds of Examples 546-547 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 72.

Example 546 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-[[3-(1-piperidinylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-

6013214.0 "EP 0 430 995 A2"

yl]methoxy]-2-(1-propynyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 526 $(M+1)^+$

Example 547 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[3-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methoxy]-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 506 $(M+1)^+$

Examples 548-550

The title compounds of Examples 548-550 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 548 Carbamic acid, [2-(3-pyridinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 495 $(M+1)^+$

Example 549 Carbamic acid, (2-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 481 $(M+1)^+$

Example 550 Carbamic acid, [2-(2-pyridinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 495 $(M+1)^+$

Example 551 2-Phenanthrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-4b-pentyl-7-propyl- (4b*R*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 Mass. 313 $(M-1)^+$

Examples 552-553

The title compounds of Examples 552-553 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 552 Carbamic acid [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 439 $(M+1)^+$

Example 553 Carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 413 $(M+1)^+$

6 0430.0013214

Example 554 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass 377 $(M+1)^+$

Example 555 Carbamic acid, (1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59. Mass. 470 $(M-1)^+$

Example 556 2-Phenanthrenol, 7-[(4-chloro-2-pyrimidinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74. Mass: 460 $(M+1)^+$

Examples 557-558

The title compounds of Examples 557-558 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 72.

Example 557 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[[3-(1-pipendinylmethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methoxy]-4a-propyl-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 478 $(M+1)^+$

Example 558 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-7-[[3-(2-pyridinyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]methoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 458 $(M+1)^+$

Examples 559-561

The title compounds of Examples 559-561 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 559 Carbamic acid, (4-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 481 $(M+1)^+$

Example 560 Carbamic acid, (3-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 481 $(M+1)^+$

EP 0 613 130 A1

Example 561 Carbamic acid (3-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 433 $(M+1)^+$

Example 562 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(5-methoxy-2-pyrimidinyl)oxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass 455 $(M+1)^+$

Example 563 Morpholine, 4-[[6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-3-pyridinyl]carbonyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244. Mass 537 $(M+1)^+$

Examples 564-565

The title compounds of Examples 564-565 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 564 Carbamic acid, (2-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 433 $(M+1)^+$

Example 565 Carbamic acid, (4-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-propyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 433 $(M+1)^+$

Example 566 2-Phenanthrenol, 7-[(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 62.

Examples 567-568

The title compounds of Examples 567-568 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. Mass 395 $(M+1)^+$

Example 567 Pyridine, 3,3'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-2,7-

6013213D .04309

phenanthrenediyl]bis(oxymethylene)]bis-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 529 $(M+1)^+$

Example 568 Pyridine, 4,4'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-2,7-phenanthrenediyl]bis(oxymethylene)]bis-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 529 $(M+1)^+$

Example 569 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 76, except 4-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 3-picolyl chloride hydrochloride MS *m/z* 438 $(M+H)^+$

Example 570 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-propyl-,[2*R*-(2α,4aα,10aα)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 Mass. 313 $(M-17)^+$

Example 571 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass 405 $(M+1)^+$

Example 572 Carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass 467 $(M+1)^+$

Example 573 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-propyl-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass. 390 $(M+1)^+$

Example 574 Carbamic acid [2-(4-pyridinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

6013213D 'OHEOOS

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 59 Mass: 495 $(M+1)^+$

Example 575 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 50 mg of the title compound of Example 252 and 9.2 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 30 mg of 2-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 4% MeOH in $CH_2Cl_2$ as the elutant afforded 40 mg (65%) of the title product of this example as white fluffy powder Mass. 419 $(M+2)^+$

Examples 576-577

The title compounds of Examples 576-577 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 244

Example 576 Acetamide, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-[2-(4-pyridinyl)ethyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 509 $(M+1)^+$

Example 577 Acetamide, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-*N*-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 509 $(M+1)^+$

Example 578 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 76, except 2-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 3-picolyl chloride hydrochloride. MS *m/z* 438 $(M+H)^+$

Examples 579-580

The title compounds of Examples 579-580 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59.

Example 579 Carbamic acid, [2-(2-pyridinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]- Mass. 476 $(M+2)^+$

60130210 · 04300999

Example 580 Carbamic acid, [2-(4-morpholinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 483 $(M+1)^+$

Example 581 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 67 Mass. 460 $(M+1)^+$

Example 582 2-Phenanthrenol, 7-[(2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)oxy]-1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass. 485 $(M+1)^+$

Examples 583-584

The title compounds of Examples 583-584 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 59

Example 583 Carbamic acid, (4-pyridinylmethyl)-, 4b,5 6,7,8 8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 461 $(M+1)^+$

Example 584 Carbamic acid, (3-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 461 $(M+1)^+$

Examples 585-588

The title compounds of Examples 585-586 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 75.

Example 585 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[3-(1-pyrrolidinyl)pyrazinyl]oxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 494 $(M+1)^+$

Example 586 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[6-(1-pyrrolidinyl)-4-pyrimidinyl]oxy]- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 494 $(M+1)^+$

SRC

6013213D.04309Q

Example 587 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[6-(1-pyrrolidinyl)-2-pyridinyl]oxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 493 $(M+1)^+$

Example 588 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[6-(1-pyrrolidinyl)pyrazinyl]oxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 494 $(M+1)^+$

Example 589 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass 439 $(M+1)^+$

Examples 590-591

The title compounds of Examples 590-591 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 67

Example 590 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-[2-(1-piperazinyl)ethoxy]-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 459 $(M+1)^+$

Example 591 Piperazine, 1-acetyl-4-[2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]ethyl]-,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 501 $(M+1)^+$

Example 592 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(2-pyrimidinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass. 405 $(M+1)^+$

Example 593 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(pyrazinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass 419 $(M+1)^+$

Example 594 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

5013214.0 * 04309

The title compound was obtained as described in Example 575 except 3-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 2-picolyl chloride hydrochloride. Mass 418 $(M+1)^+$

Example 595 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 575 except 4-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 2-picolyl chloride hydrochloride. Mass 418 $(M+1)^+$

Examples 596-599

The title compounds of Examples 596-599 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 67

Example 596 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]ethoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 537 $(M+1)^+$

Example 597 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[2-(4-pyridinylamino)ethoxy]-, Mass 467 $(M+1)^+$, isomer of title compound of Example 598

Example 598 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[2-(4-pyridinylamino)ethoxy]-, Mass. 467 $(M+1)^+$, isomer of title compound of Example 597

Example 599 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass: 441 $(M+2)^+$

Examples 600-601

The title compounds of Examples 600-601 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 600 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-(5-pyrimidinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 419 $(M+1)^+$

Example 601 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(4-pyrimidinylmethoxy)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 439 $(M+1)^+$

6013214 0.4309

Examples 602-603

The title compounds of Examples 602-603 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 75.

Example 602 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[2-(1-pyrrolidinyl)-4-pyridinyl]methoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 507 $(M+1)^+$

Example 603 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-(1-propynyl)-7-[[6-(1-pyrrolidinyl)-3-pyridinyl]methoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 487 $(M+1)^+$

Example 604 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 15. Mass. 335 (M)

Example 605 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 67 Mass. 464 $(M+1)^+$

Example 606 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-HCl

The title product of this example is the HCl salt of the title product of Example 605 Mass 464 (M+1-HCl)+

Example 607 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-2,4a-dipropyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 67 Mass. 416 $(M+1)^+$

Examples 608-609

The title compounds of Examples 608-609 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

6013213O.04309

459

Example 608 2-Phenanthrenol 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-7-(2-piperidinylmethoxy)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 428 $(M+1)^+$

Example 609 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-[1-(4-pyridinyl)ethoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 456 $(M+1)^+$

Example 610 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4a-pentyl-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 67 Mass 444 $(M+1)^+$

Example 611 Acetamide, *N*-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 Mass: 521 $(M+1)^+$

Example 612 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-pentyl-2-propyl-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass. 422 $(M+1)^+$

Examples 613-614

The title compounds of Examples 613-614 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 15

Example 613 2-Phenanthrenecarbonitrile 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahydro-7-methoxy-4b-pentyl-7-(1-propynyl)-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 367 $(M+18)^+$

Example 614 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-methoxy-4b-pentyl-7-propyl-, [4b*R*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 371 $(M+18)^+$

Examples 615-619

The title compounds of Examples 615-619 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 74

60132130 .0430995

Example 615 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(pyrazinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 429 $(M+1)^+$

Example 616 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(2-pyrimidinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 429 $(M+1)^+$

Example 617 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-7-[(3-methylpyrazinyl)oxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 439 $(M+1)^+$

Example 618 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(3-methyl-2-quinoxalinyl)oxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 489 $(M+1)^+$

Example 619 2-Phenanthrenol, 7-[(3,6-dimethylpyrazinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass: 453 $(M+1)^+$

Example 620 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass 452 $(M+1)^+$

Example 621 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 627, below, except 2-methyl-3-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 2-picolyl chloride hydrochloride. Mass. 456 $(M+1)^+$

Example 622 2-Phenanthrenol, 7-[(2-amino-6-methyl-4-pyrimidinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass. 458 $(M+1)^+$

6013213O.04309S

Example 623 2-Phenanthrenol, 1,2,3 4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(6-methyl-2-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. Mass 456 $(M+1)^+$

Example 624 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(6-methyl-2-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 76, except 3-methyl-2-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 3-picolyl chloride hydrochloride, yield 90% MS *m/z* 452 $(M+H)^+$

Examples 625-626

The title compounds of Examples 625-626 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 74

Example 625 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-[[4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl]oxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 479 $(M-17)^+$

Example 626 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[4-(trifluoromethyl)-2-pyrimidinyl]oxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass. 493 $(M+1)^+$

Example 627 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

To a solution of 30 mg of the title compound of Example 10 and 8 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 17 mg of 2-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 30% EtOAc in hexanes as the elutant afforded 32 mg (84%) of the title product of this example as white fluffy powder Mass 442 $(M+1)^+$

6013214.30 .04309

Example 628 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 627, except the 3-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 2-picolyl chloride hydrochloride. Mass. 442 $(M+1)^+$

Examples 629-633

The title compounds of Examples 629-633 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76.

Example 629 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(6-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 456 $(M+1)^+$

Example 630 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(6-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 452 $(M+1)^+$

Example 631 Pyridine, 3,3'-[[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-2,7-phenanthrenediyl]bis(oxymethylene)]bis[6-methyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 557 $(M+1)^+$

Example 632 2-Pyridinecarbonitrile, 6-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 467 $(M+1)^+$

Example 633 2-Pyridinecarbonitrile, 6-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 481 $(M+18)^+$

Examples 634-646

The title compounds of Examples 634-646 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 74

6013214 "0430999

| | |
|---|---|
| Example 634 | 2-Phenanthrenol, 7-[(3-amino-4-methyl-2-pyridinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass 457 $(M+1)^+$ |
| Example 635 | 2-Phenanthrenol, 7-[(3-amino-2-pyridinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass 443 $(M+1)^+$ |
| Example 636 | 3-Pyridinecarbonitrile, 6-methyl-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 463 $(M+1)^+$ |
| Example 637 | 3-Pyridinecarbonitrile, 6-methyl-2-[[4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 467 $(M+1)^+$ |
| Example 638 | 3-Pyridinecarbonitrile, 2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 453 $(M+1)^+$ |
| Example 639 | 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-[2-(trifluoromethyl)phenoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass: 496 $(M+1)^+$ |
| Example 640 | 2-Pyridinecarbonitrile, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, Mass. 449 $(M+1)^+$ |
| Exampel 641 | 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-[[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]-, Mass 492 $(M+1)^+$ |
| Example 642 | 2-Pyridinecarbonitrile, 6-[[4b 5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 471 $(M+18)^+$ |
| Example 643 | 3-Pyridinecarbonitrile, 4,6-dimethyl-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 477 $(M+1)^+$ |

0012130 · 0430 99

Example 644 3-Pyridinecarbonitrile, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 449 $(M+1)^+$

Example 645 3-Pyridinecarbonitrile, 6-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass. 453 $(M+1)^+$

Example 646 3-Pyridinecarbonitrile, 4,6-dimethyl-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass: 481 $(M+1)^+$

Examples 647-649

The title compounds of Examples 647-649 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 647 2-Phenanthrenol, 7-[(2,6-dichloro-4-pyrimidinyl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 511 (M).

Example 648 2-Phenanthrenol, 7-[(2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 503 $(M+1)^+$

Example 649 2-Phenanthrenol, 7-[(2-chloro-6-methyl-4-pyridinyl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass 490 (M)

Example 650 2-Phenanthrenol, 7-[(6-chloro-2-pyridinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass 444 $(M-18)^+$

Example 651 2-Pyridinecarbonitrile 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 76, except 2-cyano-3-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 3-picolyl chloride hydrochloride, yield 90% MS *m/z* 463 $(M+H)^+$

6601321.030400

Example 652 2-Pyridinecarbonitrile, 3-[[[4b,5,6 7 8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]

The title compound was obtained as described in Example 627, except 2-cyano-3-picolyl chloride hydrochloride was used instead of 2-picolyl chloride hydrochloride Mass 449 $(M-17)^+$

Examples 653-660

The title compounds of Examples 653-660 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 653 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methoxy-6-methyl-4-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 486 $(M+1)^+$

Example 654 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-4-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass: 456 $(M+1)^+$

Example 655 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-quinolinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 488 $(M+1)^+$

Example 656 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(2-quinolinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 492 $(M+1)^+$

Example 657 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methoxy-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 472 $(M+1)^+$

Example 658 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(pyrazinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 443 $(M+1)^+$

Example 659 2(1*H*)-Pyridinone, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, Mass 458 $(M+1)^+$

6601340 '0134099

Example 660 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(4-pyrimidinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 443 $(M+1)^+$

Example 661 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3 4,4a,9 10,10a-octahydro-2-(3-methoxy-1-propynyl)- 4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass. 359 $(M-17)^+$

Example 662 3-Pyridinecarboxamide, 6-methyl-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 Mass: 485 $(M+1)^+$

Examples 663-665

The title compounds of Examples 663-665 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 663 2-Phenanthrenol, 7-[(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass: 471 $(M+1)^+$

Example 664 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(3-quinolinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 492 $(M+1)^+$

Example 665 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(4-quinolinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass: 492 $(M+1)^+$

Example 666 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(3-methyl-2-quinoxalinyl)oxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74. Mass. 493 $(M+1)^+$

Example 667 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

WO 01/32130 PCT/US00/30309

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. Mass. 428 $(M-17)^+$

Example 668 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-methoxypropyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 Mass. 363 $(M-17)^+$

Example 669 2,7-Phenanthrenediol, 2-(ethoxyethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 Mass. 359 $(M-17)^+$

Examples 670-671

The title compounds of Examples 670-671 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 10

Example 670 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(3-phenyl-2-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 405 $(M-17)^+$

Example 671 2,7-Phenanthrenediol, 2-(2-ethoxyethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 363 $(M-17)^+$

Example 672 3-Pyridinecarbonitrile, 6-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass 467 $(M+1)^+$

Example 673 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-methoxypropyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]

To a solution of 28 mg of the title compound of Example 668 and 7 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 15 mg of 3-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3) washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 35%

6 0132130 "0430

EtOAc in hexanes as the eluant afforded 30 mg (87%) of the title product of this example as white fluffy powder Mass. 472 $(M+1)^+$

Example 674 2-Phenanthrenol, 1 2 3,4 4a,9,10,10a-octahydro-7-[(6-methoxy-2-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass 472 $(M+1)^+$

Examples 675-677

The title compounds of Examples 675-677 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 81

Example 675 2,7-Phenanthrenediol, 2-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass. 375 $(M-17)^+$

Example 676 2,7-Phenanthrenediol, 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 349 $(M-17)^+$

Example 677 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]- Mass. 403 $(M-17)^+$

Example 678 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-piperidinylmethyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 83 Mass. 406 $(M+1)^+$

Examples 679-682

The title compounds of Examples 679-682 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 81

Example 679 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[[2-(1-methylethoxy)ethoxy]methyl]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 423 $(M+1)^+$

Example 680 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(methoxymethyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass. 444 $(M+1)^+$

6013213 0 0430 9

Example 681 2-Phenanthrenol 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα 10aβ)]-, Mass 458 $(M+1)^+$

Example 682 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-4a-(phenylmethyl)-, (4a*S*,10a*R*)-, Mass. 397 $(M+1)^+$

Example 683 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9 10 10a-octahydro-7-[(2-methyl-5-thiazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 Mass. 462 $(M+1)^+$

Examples 684-685

The title compounds of Examples 684-685 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 72.

Example 684 2-Phenanthrenol, 7-[[5-(1,1-dimethylethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass 489 $(M+1)^+$

Example 685 2-Phenanthrenol, 7-[[5-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, Mass: 510 $(M-17)^+$

Example 686 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-2-(3-methoxy-1-propynyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above for the preparation of the title compound of Example 76 Mass 468 $(M+1)^+$

Example 687 2-Phenanthrenol, 4b,5 6 10-tetrahydro-7-phenyl-4b-(phenylmethyl)-, (*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 136 MS. 364 $(M+1)^+$

Examples 688-691

WO 96/04290 PCT/US95/09132

The title compounds of Examples 688-691 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 51

Example 688 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4b-(2-butenyl)-3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-[4bα(*E*),7α,8aβ]]-, See also Example 51

Example 689 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4b-(2-butenyl)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*S*(*E*),7*S*,8a*R*]-, MS. 312 $(M+1)^+$

Example 690 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4b-(2-butenyl)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4a*R*-[4aα,4bβ(*E*),7β,8aα]]-, See also Example 51

Example 691 2(1*H*)-Phenanthrenone, 4b-(2-butenyl)-3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-[4bα(*E*),7β,8aβ]]-, MS. 313 $(M+1)^+$

Example 692 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4b-(2-butenyl)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-decahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, oxime, [4b*S*(*E*),7*R*,8a*R*]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 77 MS 328 $(M+1)^+$

Examples 693-695

The title compounds of Examples 693-695 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 136.

Example 693 2-Phenanthrenol, 4b,5,6,8a,9,10-hexahydro-4b-[(4-hydroxyphenyl)methyl]-7-propyl-, (4b*S*-*cis*), MS. 349 $(M+1)^+$

Example 694 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-, MS. 370 $(M+1)^+$, isomer of the title product of Example 695.

Example 695 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[[4-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-propyl-, (4a*S*,10a*S*)-, MS 370 $(M+1)^+$, isomer of the title product of Example 694.

6013213D 'D43D99

Example 696 2-Phenanthrenol, 4a-[[3-(dimethylamino)phenyl]methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-(2-hydroxyethoxy)-2-(1-propynyl)- [2*R*-(2α,4aα 10aβ)]-, See also Example 60

Examples 697-699

The title compounds of Examples 697-699 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 697 2,7-Phenanthrenediol 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-1,1,4a-trimethyl-2-(1-propynyl)-, MS 299 $(M+1)^+$

Example 698 2,7-Phenanthrenediol, 2-(3-fluoro-3-methyl-1-butynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 394 $(M+1)^+$

Example 699 2,7-Phenanthrenediol, 2-(3-fluoro-3-methyl-1-butynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*S*-(2α,4aβ,10aα)]-, MS 394 $(M+1)^+$

Example 700 2-Phenanthrenol, 2-(3,3-dimethylbutyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS 485 $(M+1)^+$

Example 701 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(2-phenylethyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS 414 $(M+1)^+$

Example 702 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[(methylthio)methyl]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS. 370 $(M+1)^+$

Examples 703-705

The title compounds of Examples 703-705 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

5013221300 - 043099

Example 703 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahydro-2-(2-phenylethyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 505 $(M+1)^+$

Example 704 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-5-thiazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 463 $(M+1)^+$

Example 705 2-Phenanthrenol, 7-[[5-(1,1-dimethylethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 490 $(M+1)^+$

Example 706 2-Phenanthrenol 7-[[5-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methoxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 69 MS. 529 $(M+1)^+$

Example 707 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(3-methoxy-1-propynyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS 469 $(M+1)^+$

Examples 708-710

The title compounds of Examples 708-710 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 81

Example 708 2-Phenanthrenol 2-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 485 $(M+1)^+$

Example 709 2-Phenanthrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 513 $(M+1)^+$

Example 710 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[(1-methylethoxy)methyl]-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 458 $(M+1)^+$

60E40'30'0413209

Example 711 2-Phenanthrenol 2-(azidomethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 82. MS. 473 $(M+1)^+$

Examples 712-717

The title compounds of Examples 712-717 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 81

Example 712 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-[(2-pyridinylmethoxy)methyl]- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 522 $(M+1)^+$

Example 713 Propanenitrile, 3-[[1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-hydroxy-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-phenanthrenyl]methoxy]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 484 $(M+1)^+$

Example 714 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclopentyloxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 499 $(M+1)^+$

Example 715 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[[(3-methyl-3-oxetanyl)methoxy]methyl]-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 515 $(M+1)^+$

Example 716 2-Phenanthrenol, 2-[(1,1-dimethylethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 487 $(M+1)^+$

Example 717 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(phenoxymethyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 507 $(M+1)^+$

Example 718 1*H*-Benz[e]indene-2-carboxylic acid, 2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-9b-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)- methyl ester, [2*R*-(2α,3aα,9bβ)]-

6012130 "04309

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS. 429 $(M+1)^+$

Example 719 Spiro[1,3-dioxolane-2,2'(1'*H*)-phenanthren]-7'-ol, 3',4',4'a,9' 10',10'a-hexahydro-4'a-(phenylmethyl)-, (4'a*S*-*trans*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 7 MS 351 $(M+1)^+$

Example 720 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 48. MS. 390 $(M+1)^+$

Example 721 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, See also Example 48

Example 722 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS: 415 $(M+1)^+$

Examples 723-724

The title compounds of Examples 723-724 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. MS. 506 $(M+1)^+$

Example 723 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

Example 724 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[(methylthio)methyl]-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 481 $(M+1)^+$

Example 725 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclobutyloxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 20 mg of the title compound of Preparation 20 and 6 mg of Na in 1 mL of anhydrous DMF was added 0 019 mL of cyclobutanol at 85 °C under

0132130 .04309 9

$N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC $SiO_2$ using 8% acetone in methylene chloride as the eluant afforded 18 mg (76%) of the title product of this example as white fluffy powder Mass 484 $(M+1)^+$

Examples 726-734

The title compounds of Examples 726-734 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 725.

Example 726 2-Phenanthrenol, 2-[(2-fluoroethoxy)methyl]-1,2 3,4 4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 477 $(M+1)^+$

Example 727 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[[2-(methylthio)ethoxy]methyl]-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 505 $(M+1)^+$

Example 728 2-Phenanthrenol, 2-[(2,2-dimethylpropoxy)methyl]-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 501 $(M+1)^+$

Example 729 2-Phenanthrenol, 2-[(2-ethylbutoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 515 $(M+1)^+$

Example 730 2-Phenanthrenol, 2-[(2-butynyloxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 483 $(M+1)^+$

Example 731 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclohexylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 527 $(M+1)^+$

Example 732 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclopentylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 513 $(M+1)^+$

Example 733 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclobutylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 499 $(M+1)^+$

0132130 .0430 99

Example 734 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-[[(3-phenyl-1-propynyl)oxy]methyl]-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 545 $(M+1)^+$

Example 735 2-Phenanthrenol, 2-(3-fluoro-3-methyl-1-butynyl)-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9. MS. 485 $(M+1)^+$

Examples 736-738

The title compounds of Examples 736-738 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 736 2-Phenanthrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 481 $(M+1)^+$

Example 737 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 482 $(M+1)^+$

Example 738 Pyridine 3-[[[3',4',4'a,9',10',10'a-hexahydro-4'a-(phenylmethyl)spiro[1,3-dioxolane-2,2'(1'*H*)-phenanthren]-7'-yl]oxy]methyl]-, (4'a*S*-*trans*)-, MS. 443 $(M+1)^+$

Example 739 2-Phenanthrenol, 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 20 mg of the title compound of Example 676 and 5 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 11 mg of 2-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.) extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC ($SiO_2$) using 45% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 24 mg (96%) of the title product of this example as white fluffy powder Mass 458 $(M+1)^+$

EP 1321130 A1 04309

Example 740 2-Phenanthrenol 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα 10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS 463 $(M+1)^+$

Example 741 2-Phenanthrenol, 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[2-(4-morpholinyl)ethoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 67 MS 481 $(M+1)^+$

Examples 742-744

The title compounds of Examples 742-744 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 74

Example 742 2-Phenanthrenol, 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(pyrazinyloxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 446 $(M+1)^+$

Example 743 2-Phenanthrenol, 7-[(2-amino-6-methyl-4-pyrimidinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 475 $(M+1)^+$

Example 744 3-Pyridinecarboxamide, 6-[[7-(ethoxymethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl]oxy]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS. 488 $(M+1)^+$

Example 745 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-2-[(methylsulfonyl)methyl]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

At room temperature, under nitrogen, meta-chloroperoxybenzoic acid (58 mg) was added to the title product of Example 702 (20 mg) in $CH_2Cl_2$ and monitored by TLC When no starting material remained the reaction was quenched with 10% sodium bissulfite solution and extracted with $CH_2Cl_2$ (3X) The organics were combined and dried with $Na_2SO_4$, filtered and concentrated Purification by flash chromotography with 10% MeOH in $CH_2Cl_2$ yielded 15 mg of white solid Mass. 402 $(M+1)^+$

6013213D . 04309 9

Example 746 2-Phenanthrenol, 2-(cyclopropylethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound was obtained as described in Example 764 except the title compound of Example 150 was used as starting material. Mass. 478 $(M+1)^+$

Examples 747-748

The title compounds of Examples 747-748 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 76

Example 747 2-Phenanthrenol, 2-(cyclopropylethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS. 465 $(M+1)^+$

Example 748 2-Phenanthrenol, 2-(2-cyclopropylethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 469 $(M+1)^+$

Example 749 2-Phenanthrenol, 2-(2-cyclopropylethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound was obtained as described in Example 764 except the title product of Example 377 was used as starting material. MS. 482 $(M+1)^+$

Example 749a 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-

The title compound was obtained as described in Example 764 except the title product of Example 799 was used as starting material MS: 482 $(M+1)^+$

Example 749b 2-Pyridinecarbonitrile 3-[[[(4b*S*,7*R*,8a*R*)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl]oxy]methyl]-

To a solution of 222 mg of the title compound of Example 750 and 55 mg of 60% NaH in 5 mL of anhydrous DMF was added 400 mg of 2-cyanol-3-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by column chromatography

6013210 "0430 99

using 35% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 220 mg (74%) of the title product of this example as white fluffy powder MS 439 $(M+1)^+$

Example 750 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-methyl-4a-(phenylmethyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS 323 $(M+1)^+$

Example 751 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclobutyloxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(1-oxido-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS: 503 $(M+1)^+$

Example 752 Carbamic acid, dimethyl-, 7-(ethoxymethyl)-4b,5,6 7,8 8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 58. MS 439 $(M+1)^+$

Example 753 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-(1-methylethoxy)-4a-(phenylmethyl)-2-[(2-pyridinylmethoxy)methyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS. 473 $(M+1)^+$

Example 754 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-[[2-(1*H*-pyrazol-1-yl)ethoxy]methyl]-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 725. MS. 525 $(M+1)^+$

Example 755 2-Phenanthrenecarboxylic acid, 7-(cyclopropylethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 14 MS. 416 $(M+1)^+$

Example 756 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound was obtained as described in Example 764 except the title product of Example 348 was used as starting material MS 510 $(M+1)^+$

Example 757 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS. 497 $(M+1)^+$

Example 758 2-Phenanthrenemethanol, 7-(cyclopropylethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-α,α-dimethyl-4b-(phenylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 19 MS. 415 $(M+1)^+$

Examples 759-760

The title compounds of Examples 759-760 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 725.

Example 759 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-4-thiazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 505 $(M+1)^+$

Example 760 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 489 $(M+1)^+$

Example 761 2-Phenanthrenol, 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahydro-7-[(2-methyl-4-thiazolyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS 479 $(M+1)^+$

6013213O.04309

Example 762 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a 9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 725 MS 485 $(M+1)^+$

Example 763 2-Phenanthrenol, 2-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound was obtained as described in Example 764 except the title product of Example 675 was used as starting material. MS 498 $(M+1)^+$

Example 764 2-Phenanthrenol, 2-(ethoxymethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 20 mg of the title compound of Example 676 and 3 mg of 60% NaH in 2 mL of anhydrous DMF was added 9 mg of 2-methyl-3-picolyl chloride hydrochloride at RT under $N_2$ atmosphere with stirring overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$(sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by preparative TLC ($SiO_2$) using 55% EtOAc in hexanes as the eluant afforded 21 mg (81%) of the title product of this example as white fluffy powder MS. 472 $(M+1)^+$

Example 765 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(ethoxymethyl)-4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 MS 472 $(M+1)^+$

Example 766 2-Phenanthrenol, 2-(2-cyclopropylethyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methylphenyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. MS. 482 $(M+1)^+$

60132130 · 04E2E709

Example 767 2-Phenanthrenol, 2-(2-cyclopropylethyl)-1,2,3,4,4a 9,10 10a-octahydro-7-(phenylmethoxy)-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 10 MS. 468 $(M+1)^+$

Example 768 2-Phenanthrenecarbonitrile, 7-(ethoxymethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS 377 $(M+1)^+$

Examples 769-770

The title compounds of Examples 769-770 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 725

Example 769 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- MS. 430 $(M+1)^+$

Example 770 2-Phenanthrenecarbonitrile, 7-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 403 $(M+1)^+$

Example 771 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(2-pentyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

To a stirring solution of 150 mg of 2-phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(pentyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- in 7 mL of dichloromethane was added 2 mL of 0 5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux for 3 h An additional 1 mL of 0 5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution was added and the mixture was heated to reflux for an additional 2 h The mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography

6601320 .0423099

over $SiO_2$ using 10% MeOH in dichloromethane as the eluant afforded 172 mg (94 %) of the title product of this example as a white solid MS 511 $(M+1)^+$

Example 771A-1 2 (2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(butyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 14 MS 421 $(M+1)^+$

Example 771A-2 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-butyl-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-

To a stirring solution of 210 mg of the title compound of Example 771A-1 in 10 mL of dichloromethane was added 3 mL of 0.5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% acetone in hexanes to 50% acetone in hexanes as the gradient eluant afforded 163 mg (63%) of the title product of this example as a white solid MS. 497 $(M+1)^+$

Example 771B 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(cyclopropylethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)- (Refer to Scheme C. C-5 → C-6)

To a stirring solution of 200 mg of 2-phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-( cyclopropyl- ethynyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-) in 10 mL of dichloromethane was added 3 mL of 0 5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% acetone in hexanes to 50% acetone in hexanes as the gradient

5012121 0430 99

eluant afforded 196 mg (81%) of the title product of this example as a white solid MS 505 $(M+1)^+$

Example 771C-1 Methanesulfonic acid, trifluoro, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-2-phenanthrenylester, [4bS, 7S, 8aR]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above for the preparation of the title compound of Example 13 MS 537 $(M+1)^+$, $^1$H NMR (400MHz, $d_6$-acetone) δ 7 18 (d, 1H, J = 2 9) 6 83 (dd, 1H, J = 2.9, 8 7) 6.43 (d, 1H, J = 8 7)

Example 771C-2 2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b 5,6,7,8,8a,9,10- octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-, methyl ester, [4bS, 7S, 8aR]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above for the preparation of the title compound of Example 14 MS 447 ($(M+1)^+$, $^1$H NMR (400 Mhz, $CDOD_3$) δ 7 75 (d, 1H, J = 1 7), 7.40 (dd, 1H, J = 1 7, 8.2), 6 39 (d 1H, J = 8.2)

Example 771C-3 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-, (4b*S* 7*S*,8a*R*)-

To a stirring solution of 286 mg of the title compound of Example 771C-2 in 12 mL of dichloromethane was added 4 mL of 0.5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0°C To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% acetone in hexanes to 50% acetone in hexanes as the gradient eluant afforded 272 mg (79%) of the title product of this example as a white solid MS. 537 $(M+1)^+$

Example 771D 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(propoxymethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S* 7*R*,8a*R*)-

5013214 30 · 04309 99

To a stirring solution of 50 mg of 2-phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-( propoxymethyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- in 5 mL of dichloromethane was added 4 mL of 0 5 M 3-aminopyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0 °C To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by preparative TLC ($SiO_2$) with 3 % MeOH in dichloromethane afforded 9 mg (16%) of the title product of this example as a white solid MS- 485 $(M+1)^+$

Example 771E-1 (2-Phenanthrenecarboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(methyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-)

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 14 $^1$HNMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7 81 (s,1H), 3.90 (s 1H), 1 29 (s, 1H); MS. 365 $(M+1)^+$

Example 771E-2 2-Phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7 8 8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)- (4b*S*,7*R*,8a*R*)-

To a stirring solution of 300 mg of the title compound of Example 771E-1 in 16 mL of dichloromethane was added 8.2 mL of 0.5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% acetone in hexanes to 50% acetone in hexanes as the gradient eluant afforded 344 mg (92%) of the title product of this example as a white solid

MS. 455 $(M+1)^+$

Example 772 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(ethoxymethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-8a-methyl-*N*-[(2-

60132130 · 060E4D

methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-,[4b*S*-(4bα,7α 8aβ)]-

To a stirring solution of 31 mL of of 2 0 M trimethylaluminum in toluene and 24 mL of dichloromethane was added 8 25 g of 2-methyl-3-aminomethylpyridine in 80 mL of dichloromethane at 0 °C under $N_2$. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min then at RT for 1 h to give 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution A separate flask was charged with 1 68 g of 2-phenanthrenecarboxylic acid 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(ethoxymethyl)-, methyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]- in 80 mL of dichloromethane To this solution was added 32 mL of 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution, prepared as described above The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4 The resultant mixture was extracted with dichloromethane, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% acetone in hexanes to 50% acetone in hexanes as the gradient eluant afforded 1 9 g (96 %) of the title product of this example as a white solid MS. 499 $(M+1)^+$

Example 773 2-Phenanthrenol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-[(1-methylethoxy)methyl]-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

To a solution of 500 mg of the title product of Preparation 21 and 135 mg of Na in 5 mL of anhydrous DMF was added 10 ml of isopropanol at 85 °C under $N_2$ atmosphere overnight. The reaction was quenched with $NH_4Cl$ (sat.), extracted with EtOAc (X3), washed with brine, dried over $Na_2SO_4$, filtered and concentrated to dryness. Purification by column chromatography using 1.5% methanol in methylene chloride as the eluant afforded 528 mg (93%) of the title product of this example as white fluffy powder MS 486 $(M+1)^+$

Example 774 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 773. MS 525 6 $(M+1)^+$

5012130.04309

Example 775 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4a-[(4-isopropylaminophenyl)methyl]-4,4a,9 10-tetrahydro-7-hydroxy-, (*S*)-, MS. 362 $(M+H)^+$, see also Preparation 4

Example 776 2,7-Phenanthrenediol, 4a-[(4-aminophenyl)methyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-,

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9. MS. 462 $(M+1)^+$

Example 777 2-Phenanthrenol, 7-[(2-chloro-4-pyrimidinyl)oxy]-1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 74 MS 460 $(M+1)^+$

Example 778 3*H*-Naphtho[2,1-*b*]pyran-3-one, 1,2,4a,5,6,10b-hexahydro-8-hydroxy-10b-(phenylmethyl)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 3. MS. 309 $(M+1)^+$

Example 779 1*H*-Naphtho[2,1-*b*]pyran-3,8-diol, 2,3,4a,5,6,10b-hexahydro-10b-(phenylmethyl)-3-(1-propynyl)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS 349 $(M+1)^+$

Example 780 1*H*-Naphtho[2,1-*b*]pyran-8-ol, 2,3,4a,5,6,10b-hexahydro-10b-(phenylmethyl)-3-[(phenylmethyl)imino]-, (4a*S*,10b*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 77 MS. 397 $(M+1)^+$

Example 781 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-2-(methoxymethyl)-4a-(phenylmethyl)-, (2*S*,4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS. 353 $(M+1)^+$

Example 782 Benzonitrile, 4-[[(2*R*,4a*S*)-3,4,9,10-tetrahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]-

EP 1321130 A1 20030625

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 5 MS: 370 $(M+1)^+$

Example 783 2-Phenanthrenecarbonitrile, 4b-[(4-cyanophenyl)methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(1-propynyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS. 381 $(M+1)^+$

Example 784 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(propoxymethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244. MS: 514 $(M+1)^+$

Example 785 2-Phenanthrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-2-(1-pentynyl)-4a-(phenylmethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 78. MS. 481 $(M+1)^+$

Examples 786-793

The title compounds of Examples 786-793 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 244.

Example 786 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(1-butynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-, MS: 494 $(M+1)^+$

Example 787 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]-,(4b*S*,7*R*,8a*R*)-; MS 554 $(M+1)^+$

Example 788 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-,(4b*S*,7*R*,8a*R*)-; MS: 526 $(M+1)^+$

6013210 · 04309

Example 789 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-[(cyclopropylmethoxy)methyl]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-; MS. 498 $(M+1)^+$

Example 790 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-[(1-methylethoxy)methyl]-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-,(4b*S*,7*R*,8a*R*)-, MS: 514 $(M+1)^+$

Example 791 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)- MS. 426 $(M+1)^+$

Example 792 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(3-methylbutyl)-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-,(4b*S*,7*R*,8a*R*)-; MS: 512 $(M+1)^+$

Example 793 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-(3-methyl-1-butynyl)-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-; MS. 508 $(M+1)^+$

Example 794 2-Phenanthrenol, 2-(1-butynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76. MS: 467 $(M+1)^+$

Example 795 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-[(2-methylpropoxy)methyl]-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-,(4b*S*,7*R*,8a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 81 MS. 528 $(M+1)^+$

Examples 796-798

The title compounds of Examples 796-798 were prepared by procedures analogous to those described above in Example 9

Example 796 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-methyl-4a-(phenylmethyl)- (2*R*,4a*S* 10a*S*)-; MS. 323 $(M+1)^+$

6013214.30 - 04309

Example 797 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-methyl-4a-(phenylmethyl)-,(2*S*,4a*S*,10a*S*)-, MS 323 $(M+1)^+$

Example 798 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-methyl-4a-propyl-,(2*R*,4a*R*,10a*S*)-; MS. 275 $(M+1)^+$

Example 799 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-,

To a solution of 455 mg of the title product of Example 6 in 20 mL of anhydrous THF and 15 mL of 1 M trifluoromethyl trimethylsilane was added 194 mg of TBAF at 0 °C under nitrogen atmosphere for 10 min. The mixture was then stirred at RT for 3 hr Two equivalents of TBAF were added and stirred for 1 hr at RT The mixture was concentrated and purification by flash chromatography $SiO_2$ using 100% hexanes to 20% ethyl acetate in hexanes as the gradient eluant afforded 518 mg (93%) of the title product as white fluffy powder MS *m/z* 375 $(M-1)^+$

Example 800 2,7-Phenanthrenediol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 799. MS. 377 $(M+1)^+$

Example 801 2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-methyl-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*S*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 76 MS: 429 $(M+1)^+$

Example 802 2-Phenanthrenecarboxamide, 7-(ethoxyimino)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*Z*,8a*R*)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244 MS 483 $(M+1)^+$

Example 803A Methanesulfonic acid, trifluoro, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b (phenylmethyl)-7-(trifluoromethyl)-2-phenathrenyl ester [(4bα, 7α, 8aβ)]

A solution of 50 mg of the title compound of Example 799, 55 mg of $K_2CO_3$, 43 mg of 4-nitrophenyltriflate in 5 mL of anhydrous DMF was stirred under $N_2$ at room

6012213D 04309

temperature overnight. The reaction mixture was quenched with $NaHCO_3$ (sat.), extracted with EtOAc, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to dryness Purification by preparative TLC using 25% EtOAc in hexanes as the eluant yielded 45 mg (66%) of the title product of this example as a white solid. MS: 509 $(M+1)^+$

Example 803B 2-Phenanthrene carboxylic acid, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b(phenylmethyl)-7-(trifluoromethyl)-, methyl ester, [4bS-(4bα, 7α, 8aβ)]

Starting with the title product of Example 803A and utilizing procedures analogous to those described in Example 14, the title product of this example was obtained MS+ 419 ((M+1).+

Example 803C 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-N-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(trifluoromethyl)-, (4bS, 7R, 8aR)-

To a stirring solution of 300 mg of the title compound of Example 803B in 12 mL of dichloromethane was added 4 mL of 0.5 M 2-methyl-3-aminomethylpyridine aluminum amide solution prepared as in Example 772. The mixture was heated to reflux overnight. The mixture was cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1 N HCl dropwise until the aqueous layer was approximately pH 4. The resultant mixture was extracted with EtOAc, dried over $Na_2SO_4$, filtered, and concentrated to dryness. Purification by flash chromatography over $SiO_2$ using 40% acetone in hexanes to 50% acetone in hexanes as the gradient eluant afforded 290 mg (80%) of the title product of this example as a white solid MS+ 509 $(M+1)^+$

Example 804 2-Phenanthrenecarboxamide, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-N-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-propyl-, (4bR, 7R, 8aS)-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 244. MS 408 $(M+1)^+$

Example 805 2(3*H*)-Phenanthrenone, 4a-(2-butenyl)-4,4a,9,10-tetrahydro-7-methoxy-, [*S*-(*E*)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 1 MS: 283 $(M+1)^+$

EO132130 .04309

Example 806 Carbamic acid, [4-[[1,3,4,9,10,10a-hexahydro-2,7-dihydroxy-2-(1-propynyl)-4a(2*H*)-phenanthrenyl]methyl]phenyl]-, 1,1-dimethylethyl ester, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-

The title compound of this example was prepared by procedures analogous to those described above in Example 9 MS: 463 (M+1)*

The compounds of this invention either alone or in combination with each other or other compounds generally will be administered in a convenient formulation. The following formulation examples only are illustrative and are not intended to limit the scope of the present invention

In the formulations which follow, "active ingredient" means a compound of this invention

Formulation 1 Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

| Ingredient | Quantity (mg/capsule) |
|---|---|
| Active ingredient | 0.25-100 |
| Starch, NF | 0-650 |
| Starch flowable powder | 0-50 |
| Silicone fluid 350 centistokes | 0-15 |

A tablet formulation is prepared using the ingredients below

Formulation 2: Tablets

| Ingredient | Quantity (mg/tablet) |
|---|---|
| Active ingredient | 0.25-100 |
| Cellulose, microcrystalline | 200-650 |
| Silicon dioxide, fumed | 10-650 |
| Stearic acid | 5-15 |

The components are blended and compressed to form tablets.

Alternatively, tablets each containing 0.25-100 mg of active ingredients are made up as follows.

60132130 "0430995

Formulation 3. Tablets

| Ingredient | Quantity (mg/tablet) |
|---|---|
| Active ingredient | 0 25-100 |
| Starch | 45 |
| Cellulose, microcrystalline | 35 |
| Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water) | 4 |
| Sodium carboxymethyl cellulose | 4 5 |
| Magnesium stearate | 0.5 |
| Talc | 1 |

The active ingredient, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then passed through a No. 14 mesh U S. sieve. The granules so produced are dried at 50° - 60°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets.

Suspensions each containing 0.25-100 mg of active ingredient per 5 ml dose are made as follows

Formulation 4 Suspensions

| Ingredient | Quantity (mg/5 ml) |
|---|---|
| Active ingredient | 0.25-100 mg |
| Sodium carboxymethyl cellulose | 50 mg |
| Syrup | 1.25 mg |
| Benzoic acid solution | 0.10 mL |
| Flavor | q v |
| Color | q v |
| Purified Water to | 5 mL |

The active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form smooth paste The benzoic acid solution, flavor, and color are diluted with some of the water and added, with stirring Sufficient water is then added to produce the required volume. An aerosol solution is prepared containing the following ingredients.

WO 93/21309 PCT/US93/03583

Formulation 5: Aerosol

| Ingredient | Quantity (% by weight) |
|---|---|
| Active ingredient | 0.25 |
| Ethanol | 25.75 |
| Propellant 22 (Chlorodifluoromethane) | 70.00 |

The active ingredient is mixed with ethanol and the mixture added to a portion of the propellant 22, cooled to 30°C, and transferred to a filling device. The required amount is then fed to a stainless steel container and diluted with the remaining propellant. The valve units are then fitted to the container

Suppositories are prepared as follows:

Formulation 6: Suppositories

| Ingredient | Quantity (mg/suppository) |
|---|---|
| Active ingredient | 250 |
| Saturated fatty acid glycerides | 2,000 |

The active ingredient is passed through a No. 60 mesh U.S. sieve and suspended in the saturated fatty acid glycerides previously melted using the minimum necessary heat. The mixture is then poured into a suppository mold of nominal 2 g capacity and allowed to cool.

An intravenous formulation is prepared as follows:

Formulation 7: Intravenous Solution

| Ingredient | Quantity |
|---|---|
| Active ingredient | 20 mg |
| Isotonic saline | 1,000 mL |

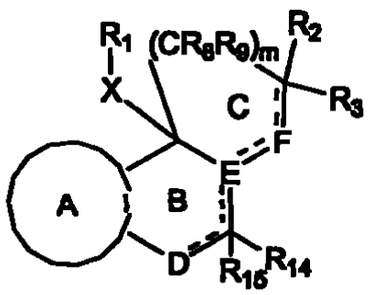
The solution of the above ingredients is intravenously administered to a patient at a rate of about 1 mL per minute.

The active ingredient in any of the formulations above may also be a combination of agents

0132130 .0430994

## CLAIMS

1 A compound of formula I



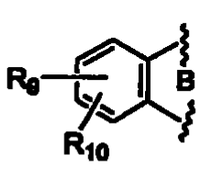
I ;-

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

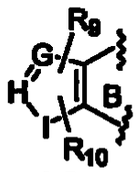
wherein m is 1 or 2,

- - - represents an optional bond,

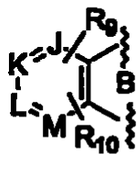
A is selected from the group consisting of



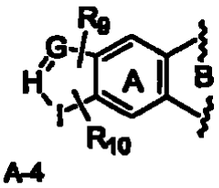
A-1



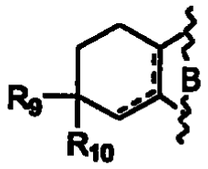
A-2



A-3



A-4



and

A-5

D is $CR_7$, $CR_7R_{16}$, N, $NR_7$ or O,

E is C, $CR_6$ or N,

F is $CR_4$, $CR_4R_5$ or O;

G, H and I together with 2 carbon atoms from the A-ring or 2 carbon atoms from the B-ring form a 5-membered heterocyclic ring comprising one or more N, O or S atoms, provided that there is at most one of O and S per ring.

J, K, L and M together with 2 carbon atoms from the B-ring forms a 6-membered heterocyclic ring comprising 1 or more N atoms,

X is a) absent, b) $-CH_2-$, c) -CH(OH)- or d) -C(O)-;

$R_1$ is a) -H, b) -Z-$CF_3$, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl, f) -CHO, g) -CH=N-$OR_{12}$, h) -Z-C(O)$OR_{12}$, i) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, j) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, k) -Z-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-$NR_{12}$het, m) -Z-het, n) -Z-O-het, o) -Z-aryl', p) -Z-O-aryl', q) -CHOH-aryl' or r) -C(O)-aryl' wherein aryl' in substituents o) to r) is substituted independently with 0, 1 or 2 of the following: -Z-OH, -Z-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-het, -C(O)$NR_{12}R_{13}$, -C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, -C(O)OH, -C(O)-het, -$NR_{12}$-C(O)-($C_1$-$C_8$)alkyl, -$NR_{12}$-C(O)-($C_2$-$C_8$)alkenyl, -$NR_{12}$-C(O)-($C_2$-$C_8$)alkynyl, -$NR_{12}$-C(O)-Z-het, -CN, -Z-het, -O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, -$NR_{12}$-Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, -N(Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl)$_2$, -$NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, -$NR_{12}$-$SO_2$-het, -C(O)H, -Z-$NR_{12}$-Z-O($C_1$-$C_8$)alkyl, -Z-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, -Z-N(Z-O($C_1$-$C_8$)alkyl)$_2$, -$SO_2R_{12}$, -$SOR_{12}$, -$SR_{12}$, -$SO_2NR_{12}R_{13}$, -O-C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, -O-$SO_2$-($C_1$-$C_4$)alkyl, -halo or -$CF_3$,

Z for each occurrence is independently a) -($C_0$-$C_8$)alkyl, b) -($C_2$-$C_8$)alkenyl or c) -($C_2$-$C_8$)alkynyl;

$R_2$ is a) -H, b) -halo, c) -OH, d) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 or 1 -OH, e) -$NR_{12}R_{13}$, f) -Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, g) -Z-C(O)$NR_{12}R_{13}$, h) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl, i) -Z-O-C(O)-($C_1$-$C_8$)alkyl, j) -Z-O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, k) -Z-O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-O($C_1$-$C_8$)alkyl, l) -O-($C_2$-$C_8$)alkenyl, m) -O-($C_2$-$C_8$)alkynyl, n) -O-Z-het, o) -COOH, p) -C(OH)$R_{12}R_{13}$ or q) -Z-CN,

$R_3$ is a) -H, b) -($C_1$-$C_{10}$)alkyl wherein 1 or 2 carbon atoms, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 or 2 heteroatoms independently selected from S, O and N and wherein each carbon atom is substituted with 0, 1 or 2 $R_y$, c) -($C_2$-$C_{10}$)alkenyl substituted with 0, 1 or 2 $R_y$, d) -($C_2$-$C_{10}$)alkynyl wherein 1 carbon atom, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 oxygen atom and wherein each carbon atom is substituted with 0, 1 or 2 $R_y$, e) -CH=C=$CH_2$, f) -CN, g) -($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, h) -Z-aryl, i) -Z-het, j) -C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, k) -O($C_1$-$C_8$)alkyl, l) -Z-S-$R_{12}$, m) -Z-S(O)-$R_{12}$, n) -Z-S(O)$_2$-$R_{12}$, o) -$CF_3$ p) -$NR_{12}$O-($C_1$-$C_8$)alkyl or q) -$CH_2OR_y$,

6013214.30 .04309

provided that one of $R_2$ and $R_3$ is absent when there is a double bond between $CR_2R_3$ (the 7 position) and the F moiety (the 8 position) of the C-ring;

$R_y$ for each occurrence is independently a) -OH, b) -halo, c) -Z-$CF_3$, d) -Z-$CF(C_1$-$C_3$ alkyl$)_2$, e) -CN, f) -$NR_{12}R_{13}$, g) -($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, h) -($C_3$-$C_8$)cycloalkenyl, i) -($C_0$-$C_3$)alkyl-aryl, j) -het or k) -$N_3$,

or $R_2$ and $R_3$ are taken together to form a) =$CHR_{11}$, b) =$NOR_{11}$, c) =O, d) =N-$NR_{12}$, e) =N-$NR_{12}$-C(O)-$R_{12}$, f) oxiranyl or g) 1,3-dioxolan-4-yl;

$R_4$ and $R_5$ for each occurrence are independently a) -H, b) -CN, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo, f) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, g) -O-($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, h) -O-($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo, i) halo, j) -OH, k) ($C_3$-$C_8$)cycloalkyl or l) ($C_3$-$C_8$)cycloalkenyl,

or $R_4$ and $R_5$ are taken together to form =O;

$R_6$ is a) -H, b) -CN, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo or f) -OH,

$R_7$ and $R_{16}$ for each occurrence are independently a) -H, b) -halo, c) -CN, d) -($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo or f) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo; provided that $R_7$ is other than -CN or -halo when D is $NR_7$,

or $R_7$ and $R_{16}$ are taken together to form =O;

$R_8$, $R_9$, $R_{14}$ and $R_{15}$ for each occurrence are independently a) -H, b) -halo, c) ($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl substituted with 0 to 3 halo, f) -CN, g) -($C_3$-$C_8$)cycloalkyl, h) -($C_3$-$C_8$)cycloalkenyl, i) -OH, j) -O-($C_1$-$C_8$)alkyl, k) -O-($C_1$-$C_8$)alkenyl, l) -O-($C_1$-$C_8$)alkynyl, m) -$NR_{12}R_{13}$, n) -C(O)$OR_{12}$ or o) -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

or $R_8$ and $R_9$ are taken together on the C-ring to form =O, provided that when m is 2, only one set of $R_8$ and $R_9$ are taken together to form =O;

or $R_{14}$ and $R_{15}$ are taken together to form =O; provided that when $R_{14}$ and $R_{15}$ are taken together to form =O, D is other than $CR_7$ and E is other than C;

$R_{10}$ is a) -($C_1$-$C_{10}$)alkyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and -$N_3$, b) -($C_2$-$C_{10}$)alkenyl substituted with 0 to 3

WO 01/32130 PCT/US00/30309

substituents independently selected from -halo, -OH and -$N_3$, c) -($C_2$-$C_{10}$)alkynyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and -$N_3$, d) -halo, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z-$NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j) -Z-C(O)-($C_1$-$C_8$)alkyl, k) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, l) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-CN, m) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, n) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-aryl, o) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, p) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-O($C_1$-$C_8$)alkyl, q) -($C_1$-$C_8$)alkyl-C(O)OH, r) -Z-C(O)O($C_1$-$C_8$)alkyl, s) -Z-O-($C_0$-$C_8$)alkyl-het, t) -Z-O-($C_0$-$C_8$)alkyl-aryl, u) -Z-O-($C_1$-$C_8$)alkyl substituted with 0 to 2 $R_x$, v) -Z-O-($C_1$-$C_8$)alkyl-CH(O), w) -Z-O-($C_1$-$C_8$)alkyl-$NR_{12}$-het, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z-$NR_{12}R_{13}$, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)-($C_1$-$C_8$)alkyl, d1) -Z-O-Z-C(S)-$NR_{12}R_{13}$, e1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, f1) -Z-O-Z-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)-O($C_1$-$C_8$)alkyl, h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-O($C_1$-$C_8$)alkyl, j1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-OH, k1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, l1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-het, m1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-$SO_2$-($C_1$-$C_8$)alkyl, n1) -Z-O-Z-C(=$NR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), o1) -Z-O-Z-C(=$NOR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), p1) -Z-$NR_{12}$-C(O)-O-Z-$NR_{12}R_{13}$, q1) -Z-S-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, r1) -Z-O-$SO_2$-($C_1$-$C_8$)alkyl, s1) -Z-O-$SO_2$-aryl, t1) -Z-O-$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, u1) -Z-O-$SO_2$-$CF_3$, v1) -Z-$NR_{12}$C(O)$OR_{13}$ or w1) -Z-$NR_{12}$C(O)$R_{13}$,

or $R_9$ and $R_{10}$ are taken together on the moiety of formula A-5 to form a) = O or b) = $NOR_{12}$,

$R_{11}$ is a) -H, b) -($C_1$-$C_5$)alkyl, c) -($C_3$-$C_8$)cycloalkyl or d) -($C_0$-$C_3$)alkyl-aryl;

$R_{12}$ and $R_{13}$ for each occurrence are each independently a) -H, b) -($C_1$-$C_8$)alkyl wherein 1 or 2 carbon atoms, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 or 2 heteroatoms independently selected from S, O and N and wherein each carbon atom is substituted with 0 to 6 halo, c) -($C_2$-$C_8$)alkenyl substituted with 0 to 6 halo or d) -($C_1$-$C_8$)alkynyl wherein 1 carbon atom, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 oxygen atom and wherein each carbon atom is substituted with 0 to 6 halo;

or $R_{12}$ and $R_{13}$ are taken together with N to form het;

or $R_8$ and $R_{14}$ or $R_{15}$ are taken together to form 1,3-dioxolanyl;

aryl is a) phenyl substituted with 0 to 3 $R_x$, b) naphthyl substituted with 0 to 3 $R_x$ or c) biphenyl substituted with 0 to 3 $R_x$.

6013210 - 043099

het is a 5-,6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another heterocycle; and the nitrogen may be in the oxidized state giving the N-oxide form, and substituted with 0 to 3 $R_x$,

$R_x$ for each occurrence is independently a) -halo, b) -OH, c) -($C_1$-$C_8$)alkyl, d) -($C_2$-$C_8$)alkenyl, e) -($C_2$-$C_8$)alkynyl, f) -O($C_1$-$C_8$)alkyl, g) -O($C_2$-$C_8$)alkenyl, h) -O($C_2$-$C_8$)alkynyl, i) -($C_0$-$C_8$)alkyl-$NR_{12}R_{13}$, j) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, k) -Z-$SO_2R_{12}$, l)-Z-$SOR_{12}$, m) -Z-$SR_{12}$, n) -$NR_{12}$-$SO_2R_{13}$, o) -$NR_{12}$-C(O)-$R_{13}$, p) -$NR_{12}$-$OR_{13}$, q) -$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, r) -CN, s) -$CF_3$, t) -C(O)($C_1$-$C_8$)alkyl, u) =O, v) -Z-$SO_2$-phenyl or w) -Z-$SO_2$-het';

aryl' is phenyl, naphthyl or biphenyl,

het' is a 5-,6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another heterocycle;

provided that:

1) X-$R_1$ is other than hydrogen or methyl,

2) when $R_9$ and $R_{10}$ are substituents on the A-ring, they are other than mono- or di-methoxy;

3) when $R_2$ and $R_3$ are taken together to form =C$HR_{11}$ or =O wherein $R_{11}$ is -O($C_1$-$C_8$)alkyl, then -X-$R_1$ is other than ($C_1$-$C_4$)alkyl;

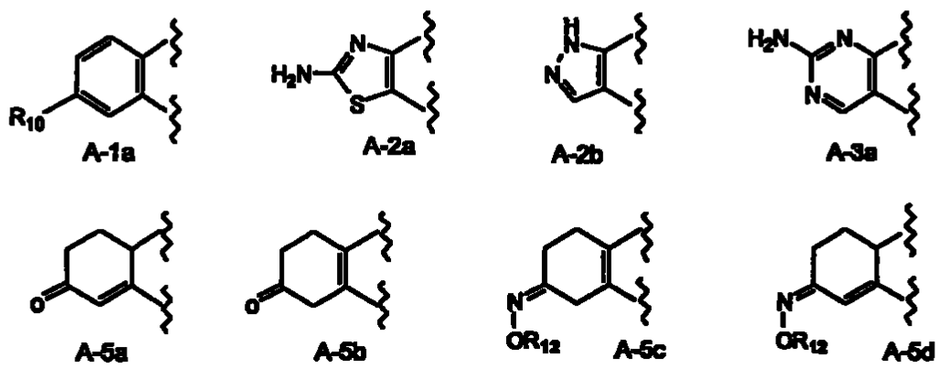
4) when $R_2$ and $R_3$ taken together are C=O and $R_9$ is hydrogen on the A-ring; or when $R_2$ is hydroxy, $R_3$ is hydrogen and $R_9$ is hydrogen on the A-ring, then $R_{10}$ is other than -O-($C_1$-$C_8$)alkyl or -O-$CH_2$-phenyl at the 2-position of the A-ring;

5) when X-$R_1$ is ($C_1$-$C_4$)alkyl, ($C_2$-$C_4$)alkenyl or ($C_2$-$C_4$)alkynyl, $R_9$ and $R_{10}$ are other than mono-hydroxy or =O, including the diol form thereof, when taken together; and

6) when X is absent, $R_1$ is other than a moiety containing a heteroatom independently selected from N, O or S directly attached to the juncture of the B-ring and the C-ring

6605470 "0123009

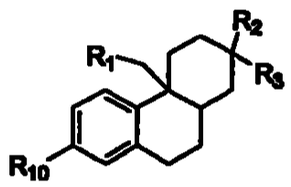
2. A compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein the A-ring is selected from the group consisting of




D is $CR_7$, $CR_{15}R_7$ or O;
E is C, $CR_6$ or N;
F is $CR_4$, $CR_4R_6$ or O; and
X is $-CH_2-$

3. A compound of claim 2, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; wherein D is $CH_2$, E is CH, F is $CH_2$, $R_6$ is -H, $R_9$ is -H, m is 2, $R_{14}$ is -H, $R_{15}$ is -H, and the A-ring is the moiety of formula A-1a.

4 A compound of claim 3 of formula II




II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;
wherein $R_2$ is a) -OH or b) $-O-CH_2$-het;

EP 0 130 009 B1

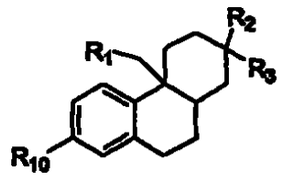
$R_3$ is a) -($C_1$-$C_4$)alkyl substituted with 0 or 1 of the following: -$CF_3$, -CN, -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, -phenyl or -$N_3$, b) -C≡C- substituted with 1 of the following: -($C_1$-$C_5$)alkyl, -Cl, -$CF_3$, -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, -phenyl or -benzyl; c) -$CH_2OH$ d) -$CH_2O$($C_1$-$C_5$)alkyl wherein 1 carbon atom may optionally be replaced with 1 oxygen atom, e) -$CH_2O$($C_2$-$C_5$)alkenyl, f) -$CH_2O$($C_2$-$C_5$)alkynyl wherein 1 carbon atom may optionally be replaced with 1 oxygen atom, g) -$CH_2OR_y$, h) -CN or i) -$CF_3$,

$R_y$ is a) -($C_1$-$C_3$)alkyl -$CF_3$, b) -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, c) -phenyl or d) -benzyl,

or $R_2$ and $R_3$ are taken together to form a) -1,3-dioxolan-4-yl or b) =$NOR_{11}$,

$R_{11}$ is a) -H, b) -($C_1$-$C_5$)alkyl, c) -($C_3$-$C_6$)cycloalkyl, d) -phenyl or e) -benzyl.

5. A compound of claim 4 of formula II



II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein $R_1$ is a) -($C_1$-$C_4$)alkyl, b) -($C_2$-$C_4$)alkenyl, c) -phenyl substituted with zero or one of the following: -OH, -$NR_{12}R_{13}$, -$NR_{12}$-C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, -CN, -Z-het, -O-($C_1$-$C_3$)alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -$NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$-$R_{13}$, -$NR_{12}$-$SO_2$-het, -O-C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl or -O-$SO_2$-($C_1$-$C_4$)alkyl, d) -O-phenyl substituted with 0 or 1 of the following -Z-$NR_{12}R_{13}$ or -C(O)$NR_{12}R_{13}$, or e) -CH=CH-phenyl wherein phenyl is substituted with 0 or 1 of the following: -Z-$NR_{12}R_{13}$ or -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

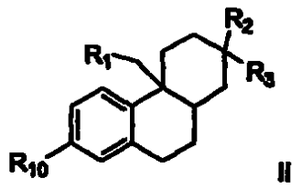
Z for each occurrence is independently -($C_0$-$C_2$)alkyl;

$R_{10}$ is a) -CH(OH)($C_1$-$C_5$)alkyl, b) -CN, c) -OH, d) -het, e) -C(O)-($C_1$-$C_4$)alkyl, f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH-Z-het, h) -O-($C_0$-$C_2$)alkyl-het, i) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, j) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het or k) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-$NR_{12}R_{13}$,

$R_{12}$ and $R_{13}$ are independently a) -H or b) -($C_1$-$C_4$)alkyl;

or $R_{12}$ and $R_{13}$ are taken together with N to form het.

6 A compound of claim 5 of formula II



II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug,

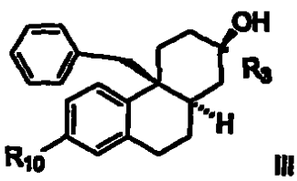
wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

$R_2$ is -OH,

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_6$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2O$($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is -OH.

7 A compound of claim 6 of formula III



III

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug,

wherein $R_3$ and $R_{10}$ are as defined in claim 6.

8. A compound of claim 7 selected from the group consisting of:

2,7-phenanthrenediol,2-(chloroethynyl)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2,7-phenanthrenediol,1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2,7-phenanthrenediol,1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-,

2,7-phenanthrenediol,1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoro-1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-,

EP 1321130 A1 20030625

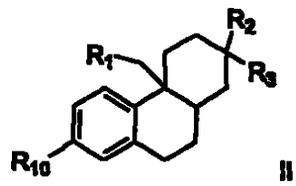
2,7-phenanthrenediol,1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-,

2,7-phenanthrenediol,1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-2-methyl-4a-(phenylmethyl)-,[2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-; and

2,7-phenanthrenediol,1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-;

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

9 A compound of claim 5 of formula II



II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

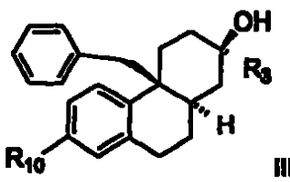
wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

$R_2$ is -OH,

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_5$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2O$($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is -CN.

10. A compound of claim 9 of formula III



III

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

wherein $R_3$ and $R_{10}$ are as defined in claim 8.

11 A compound of claim 10 selected from the group consisting of

2-phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)], and

2-phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

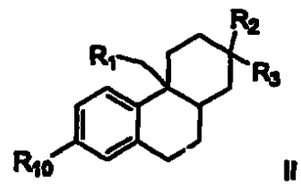
12. The compound of claim 10 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -CN, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

13 The compound of claim 10 wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CH_3$ and $R_{10}$ is -CN; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

14 The compound of claim 10 wherein $R_9$ is -$CF_3$ and $R_{10}$ is -CN; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

15. The compound of claim 10 wherein $R_9$ is -$CH_2CH_2CF_3$ and $R_{10}$ is -CN; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

16. The compound of claim 5 of formula II




II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

$R_2$ is -OH;

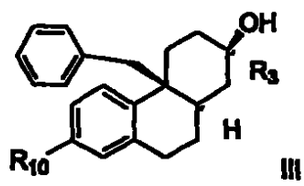
$R_9$ is a) -($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2O$($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$,

6601340 "0413099

$R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl,

Z is -($C_0$-$C_2$) alkyl

17 A compound of claim 16 of formula III




III

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug,

wherein $R_3$ is a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is as defined in claim 16

18 A compound of claim 17 selected from the group consisting of:

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-2-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

WO 00/42009 PCT/US00/01219

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-2-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-4-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-3-pyridinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-, (4b*S*,7*S*,8a*R*)-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-; and

2-phenanthrenecarboxamide, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-N-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(trifluoromethyl)-, (4bS, 7R, 8aR)-;

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug;

19. A compound of claim 18 selected from the group consisting of:

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

WO 01/32130 PCT/US00/30099

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)-, (4b*S*,7*S*,8a*R*)-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-,(4b*S*,7*R*,8a*R*)-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-; and

2-phenanthrenecarboxamide, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-trifluoromethyl)-, (4bS, 7R, 8aR)-; or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

20. The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(4-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

21 The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

22. The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

23. Thecompound of claim 17 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-(2-pyrazinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

6013213D • 04309

24. The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25 The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

26. The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-pyridinyl), or a pharmaceutically acceptable salt thereof

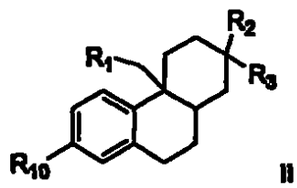
27 The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -$(CH_2)_2$-$CF_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

28 The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

29 The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -$CH_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-(3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

30 The compound of claim 17 wherein $R_9$ is -$CF_3$ and $R_{10}$ is -C(O)-NH-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

31 A compound of claim 5 of formula II




II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug,

wherein $R_1$ is a) -$(C_2$-$C_4)$alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

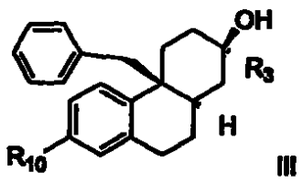
$R_2$ is -OH,

6013213D.043099

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_4$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2O$($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, or f) -$CF_3$.

$R_{10}$ is -O-($C_1$-$C_2$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and f) oxadiazolyl

32. A compound of claim 31 of formula III




III

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug;

wherein $R_3$ is a) -($CH_2$)$_2$-$CF_3$, b) -($CH_2$)$_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$.

$R_{10}$ is -O-($C_1$-$C_2$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of a) 2-pyridinyl, b) 3-pyridinyl, c) 4-pyridinyl, d) 2-methyl-3-pyridinyl and e) pyrazinyl.

33. A compound of claim 32 selected from the group consisting of

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)];

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

6601E40 "0E1326T09

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(3-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-4-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-propyl-7-(pyrazinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)]-,

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-; and

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-;

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

34. A compound of claim 33 selected from the group consisting of

2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)],

2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-,

2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-

2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-; and

2-Phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)- (2*R*,4a*S*,10a*R*)-,

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug

EP 1321130 A1 20030625

35 The compound of claim 32 wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-$CH_2$-(4-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

36 The compound of claim 32 wherein $R_3$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-$CH_2$-(2-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

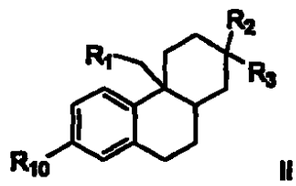
37 The compound of claim 32 wherein $R_3$ is -$(CH_2)_2$-$CF_3$ and $R_{10}$ is -O-$CH_2$-(3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

38. The compound of claim 32 wherein $R_3$ is -$(CH_2)_2$-$CF_3$ and $R_{10}$ is -O-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

39 The compound of claim 32 wherein $R_3$ is -$(CH_2)_2$-$CF_3$ and $R_{10}$ is -O-$CH_2$-(2-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

40. The compound of claim 32 wherein $R_3$ is -$CF_3$ and $R_{10}$ is -O-$CH_2$-(2-methyl-3-pyridinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

41 A compound of claim 5 of formula II



II

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

wherein $R_1$ is a) -($C_2$-$C_4$)alkyl, b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ or c) -phenyl;

$R_2$ is -OH,

$R_3$ is a) -($C_1$-$C_4$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O($C_1$-$C_3$)alkyl substituted with 0 or 1 $CF_3$,or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is a) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-N(($C_1$-$C_2$)alkyl)$_2$, b) -O-Z-C(O)-N$R_{12}R_{13}$, or c) -O-Z-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting

601
829

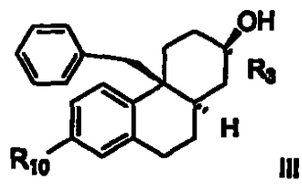
6013213D .0H3099

of 1) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, 2) pyrimidinyl, 3) pyrazinyl, 4) morpholinyl, 5) pyrrolidinyl, 6) imidazolyl and 7) oxadiazolyl,

$R_{12}$ and $R_{13}$ are independently a) -H or b) -($C_1$-$C_2$)alkyl; or $R_{12}$ and $R_{13}$ taken together with N to form pyrrolidinyl;

Z is -($C_0$-$C_1$) alkyl

42 A compound of claim 41 of formula III




III

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug;

wherein $R_3$ is a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$,

$R_{10}$ is a) -O-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-N(($C_1$-$C_2$)alkyl)$_2$, b) -O-C(O)-N$(CH_3)_2$, c) -O-C(O)-(1-pyrrolidinyl) or d) -O-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of 1) 2-pyridinyl, 2) 3-pyridinyl, 3) 4-pyridinyl, 4) 2-methyl-3-pyridinyl, 5) pyrazinyl, 6) morpholinyl, 7) pyrrolidinyl and 8) imidazolyl.

43. A compound of claim 42 selected from the group consisting of

carbamic acid, dimethyl-, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl ester, (4b*S*,8a*R*)-,

1-pyrrolidinecarboxylic acid, 7-(chloroethynyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-2-phenanthrenyl ester, (4b*S*,8a*R*)-;

carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, monohydrochloride, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, [2-(4-morpholinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-;

carbamic acid, [3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

6 0130'0130 9

carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]- 4b,5 6 7,8,8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, [3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-, 4b,5 6,7,8,8a 9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, [2-(3-pyridinyl)ethyl]-, 4b 5,6,7,8 8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, (2-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, [2-(2-pyridinyl)ethyl]-, 4b 5,6 7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, (4-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, (3-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, and

carbamic acid, [2-(4-pyridinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug.

44 A compound of claim 43 selected from the group consisting of

carbamic acid, [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, monohydrochloride, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b,5,6 7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, (2-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-

carbamic acid, (4-pyridinylmethyl)- 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-, and

carbamic acid, (3-pyridinylmethyl)-, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

9 5013212130 -0430

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug,

45 The compound of claim 42 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(1-pyrrolidinyl); or a pharmaceutically acceptable salt thereof

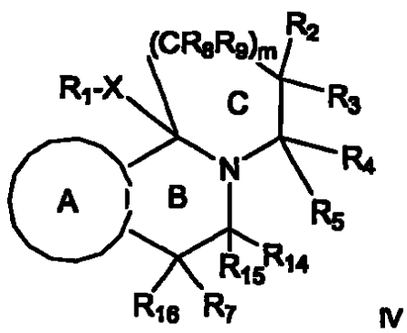
46 The compound of claim 42 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$- $N(CH_3)_2$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

47 The compound of claim 42 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$CH_2$-2-pyridyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

48. The compound of claim 42 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$CH_2$-4-pyridyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

49 The compound of claim 42 wherein $R_9$ is -C≡C-$CH_3$ and $R_{10}$ is -O-C(O)-NH-$CH_2$-3-pyridyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

50 A compound of claim 1 of formula IV




IV

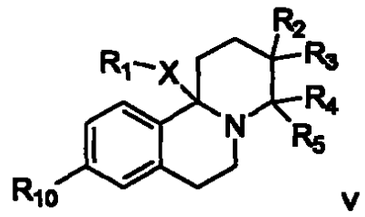
an isomer thereof a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

wherein the variables are as defined in claim 1

6604 0.4309 01321301

51 A compound of claim 50, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, wherein $R_8$ is -H, $R_9$ is -H, m is 2, $R_7$ is -H, $R_{14}$ is -H, $R_{15}$ is -H, $R_{16}$ is -H, and the A-ring is the moiety of formula A-1a

52. A compound of claim 51 of formula V



V

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

wherein X is $-CH_2-$,

$R_1$ is a) $-(C_1-C_4)$alkyl, b) $-(C_2-C_4)$alkenyl, c) -phenyl substituted with 0 or 1 of the following: -OH, $-NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}-C(O)-(C_1-C_4)$alkyl -CN, -Z-het, $-O-(C_1-C_3)$alkyl-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, $-Z-NR_{12}-SO_2-R_{13}$, $-NR_{12}-SO_2$-het, $-O-C(O)-(C_1-C_4)$alkyl or $-O-SO_2-(C_1-C_4)$alkyl d) -O-phenyl substituted with 0 or 1 of the following: $-Z-NR_{12}R_{13}$ or $-C(O)NR_{12}R_{13}$, e) -CH=CH-phenyl wherein phenyl is substituted with 0 or 1 of the following $-Z-NR_{12}R_{13}$ or $-C(O)NR_{12}R_{13}$,

Z is for each occurrence independently $-(C_0-C_2)$alkyl,

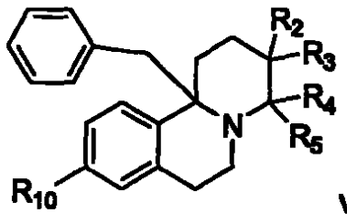
$R_4$ and $R_5$ are each hydrogen or are taken together to form =O,

$R_{10}$ is a) $-CH(OH)(C_1-C_5)$alkyl, b) -CN, c) -OH, d) -het, e) $-C(O)-(C_1-C_4)$alkyl, f) $-C(O)-NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH-Z-het, h) $-O-(C_0-C_2)$alkyl-het, I) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ or J) -O-Z-C(O)-NH-$(C_0-C_3)$alkyl-het;

$R_{12}$ and $R_{13}$ for each occurrence are independently a) -H or b) $-(C_1-C_4)$alkyl

6 0430'0213201

53 A compound of claim 52 of formula VI



VI

an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

wherein $R_2$ is a) -C(O)OH b) $-C(O)OCH_3$, c) $-C(O)OCH_2CH_3$ or d) $-CH_2OH$,

$R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$ or d) $-CF_3$,

$R_4$ and $R_5$ are each hydrogen or are taken together to form =O;

$R_{10}$ is a) -OH b) $-O-(C_0-C_3)$alkyl-phenyl or c) $-O-(C_0-C_3)$alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of a) 2-pyridinyl, b) 3-pyridyl, c) 4-pyridyl, d) 2-methyl-3-pyridyl and e) pyrazinyl

54 A compound of claim 53 selected from the group consisting of:

2*H*-benzo[a]quinolizine-3-carboxylic acid, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-4-oxo-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, methyl ester, (3-*cis*)-,

2*H*-benzo[a]quinolizine-3-methanol, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3-*cis*)-,

2*H*-benzo[a]quinolizine-3-methanol, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3-*cis*)-,

2*H*-benzo[a]quinolizine-3-carboxylic acid, 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-4-oxo-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, methyl ester, (3-*cis*)-,

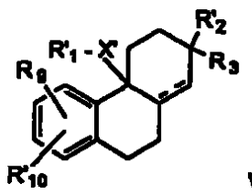
4*H*-benzo[a]quinolizin-4-one, 1 2,3 6,7,11b-hexahydro-3-(hydroxymethyl)-9-(phenylmethoxy)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3-*cis*)-, and

4*H*-benzo[a]quinolizin-4-one, 1,2,3,6,7,11b-hexahydro-9-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-11b-(phenylmethyl)-3-propyl-, (3*S*-*cis*)-,

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug,

6013213D • 043099

55. A compound of formula VII



VII

or an isomer thereof;

wherein - - - is an optional bond,

X' is $-CH_2-$,

$R'_1$ is phenyl substituted with 0, 1 or 2 $R'_x$,

$R'_2$ is -OH,

$R'_3$ is a) $-(C_1-C_6)$alkyl substituted with 0 or 1 $R'_y$ or b) $-(C_2-C_6)$alkynyl substituted with 0 or 1 $R'_y$,

$R'_y$ is $-CF_3$,

or $R'_2$ and $R'_3$ are taken together to form =O,

$R'_9$ is -H,

$R'_{10}$ is a) -halo, b) -C(O)OH, c) $-C(O)O(C_1-C_6)$alkyl, d) $-C(O)-NR'_{12}R'_{13}$, e) -CN, f) -OH or g) $-O-(C_1-C_3)$alkyl,

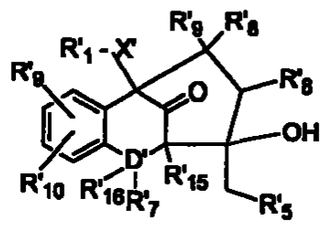
$R'_x$ is a) -halo, b) -OH, c) $-(C_1-C_6)$alkyl, d) -CN e) $-CF_3$, f) $-(C_0-C_6)$alkyl$-NR'_2R'_{13}$, g) $-C(O)-NR'_{12}R'_{13}$, h) $-NR'_{12}-SO_2R'_{13}$, i) $-NR'_{12}-C(O)-R'_{13}$, j) $-SO_2R'_{12}$ or k) $-SO_2-NR'_{12}R'_{13}$,

$R'_{12}$ and $R'_{13}$ for each occurrence are each independently a) -H or b) $-(C_1-C_6)$alkyl

56 2(3H)-Phenanthrenone 4,4a 9,10-tetrahydro-7-bromo-4a-(phenylmethyl)-,(S)- a compound of claim 55

6013213D 'D4309S

57 A compound of formula VIII



VIII

or an isomer thereof;

wherein D is C,

X' is $-CH_2-$,

$R'_1$ is phenyl substituted with 0 to 2 $R'_x$,

$R'_5$, $R'_7$, $R'_8$, $R'_9$, $R'_{15}$ and $R'_{16}$ for each occurrence are independently a) -H, b) $-O-(C_1-C_6)$alkyl, c) $-(C_1-C_6)$alkyl or d) halo;

$R'_{10}$ is a) -halo, b) -CN, c) -OH, d) $-C(O)-NR'_{12}R'_{13}$, e) $-C(O)-NR'_{12}-Z'$-het wherein het is substituted with 0 or 1 $R'_x$, f) $-C(O)-NR'_{12}-Z'$-aryl wherein aryl is substituted with 0 or 1 $R'_x$, g) $-O-(C_0-C_6)$alkyl-het wherein het is substituted with 0 or 1 $R'_x$, or h) $-O-(C_0-C_6)$alkyl-aryl wherein aryl is substituted with 0 or 1 $R'_x$,

Z' is a) $-(C_0-C_6)$alkyl, b) $-(C_2-C_6)$alkenyl, or c) $-(C_2-C_6)$alkynyl,

$R'_x$ is a) -halo, b) -OH, c) $-(C_1-C_6)$alkyl, d) -CN, e) $-CF_3$, f) $-(C_0-C_6)$alkyl-$NR'_{12}R'_{13}$, g) $-C(O)-NR'_{12}R'_{13}$, h) $-NR'_{12}-SO_2R'_{13}$, i) $-NR_{12}-C(O)-R'_{13}$ j) $-SO_2R'_{12}$ or k) $-SO_2-NR_{12}R_{13}$,

$R'_{12}$ and $R'_{13}$ for each occurrence are each independently a) -H or b) $-(C_1-C_6)$alkyl,

aryl is phenyl,

het is a 5-,6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring containing from one (1) to three (3) heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur

58 1(R)-Benzyl-6-methoxy-1-(S)-(3-oxo-butyl)-3,4-dihydro-1H-naphthelen-2-one, a compound of claim 57

59 A method of treating obesity in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer

6013213D • 0430 9

thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

60 The method of claim 59 wherein the mammal is a female or male human

61 A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

62. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity comprising an obesity treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

63. A pharmaceutical combination composition comprising a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug,

a second compound said second compound being a $\beta_3$ agonist, a thyromimetic agent, an eating behavior modifying agent or a NPY antagonist; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

64 The composition of claim 63 wherein the second compound is orlistat or sibutramine

65 A method of treating obesity comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, said first compound being a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug,

0013230 .04309

a second compound, said second compound being a $\beta_3$ agonist, a thyromimetic agent, an eating behavior modifying agent or a NPY antagonist; and

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

66 The method of claim 65 wherein the second compound is orlistat or sibutramine.

67 A kit comprising

a) a first compound, said first compound being a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form;

b) a second compound, said second compound being a $\beta_3$ agonist, a thyromimetic agent, an eating behavior modifying agent or a NPY antagonist; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form, and

c) a container for containing said first and second dosage forms; wherein the amounts of said first and second compounds result in a therapeutic effect.

68. A method of inducing weight loss in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

69 A pharmaceutical composition for inducing weight loss comprising a weight loss-treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

70 A method of treating diabetes in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer

60132130 .0430

thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

71 A pharmaceutical composition for the treatment of diabetes comprising a diabetes-treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

72 A pharmaceutical combination composition comprising: a therapeutically effective amount of a composition comprising

a first compound, said first compound being a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug,

a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a sorbitol dehydrogenase inhibitor, insulin, troglitazone, sulfonylureas, glipazide, glyburide, or chlorpropamide; and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

73. A pharmaceutical composition as recited in claim 72 wherein the aldose reductase inhibitor is 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- or a pharmaceutically acceptable salt thereof

74 A method of treating diabetes comprising administering to a mammal in need of such treatment

an amount of a first compound, said first compound being a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;

a second compound, said second compound being an aldose reductase inhibitor, a glycogen phosphorylase inhibitor, a sorbitol dehydrogenase inhibitor, insulin, troglitazone sulfonylureas, glipazide, glyburide, or chlorpropamide , and

wherein the amounts of the first and second compounds result in a therapeutic effect.

0132130 .04309 9

75 A pharmaceutical combination composition comprising

therapeutically effective amounts of a compound of claim 1, an isomer thereof a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, and

a compound selected from the group consisting of a glucocorticoid receptor agonist, a cholinomimetic drug, an anti-Parkinson's drug, an antianxiolytic drug, an antidepressant drug and an antipsychotic drug, and

a pharmaceutical carrier, vehicle or diluent.

76 The composition of claim 75 wherein the anti-Parkinson's drug is selected from the group consisting of L-dopa, bromocriptine and selegiline.

77 The composition of claim 75 wherein the antianxiolytic drug is selected from the group consisting of benzodiazepine, valium and librium.

78 The composition of claim 75 wherein the antidepressant drug is selected from the group consisting of desipramine, sertraline hydrochloride and fluoxetine hydrochloride

79 The composition of claim 75 wherein the antipsychotic drug is selected from the group consisting of haloperidol and clozapine.

80 A kit comprising:

a) a first compound said first compound being a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form,

b) a second compound, said second compound being selected from the group consisting of a glucocorticoid receptor agonist, a cholinomimetic drug, an anti-Parkinson's drug, an antianxiolytic drug, an antidepressant drug, and an antipsychotic drug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form, and

6601340 "0132130

c) a container for containing said first and second dosage forms wherein the amounts of said first and second compounds result in a therapeutic effect.

81 The kit of claim 80 wherein the anti-Parkinson s drug is selected from the group consisting of L-dopa, bromocriptine and selegiline.

82 The kit of claim 80 wherein the antianxiolytic drug is selected from the group consisting of benzodiazepine, valium and fibrium.

83 The kit of claim 80 wherein the antidepressant drug is selected from the group consisting of desipramine, sertraline hydrochloride and fluoxetine hydrochloride

84 The kit of claim 80 wherein the antipsychotic drug is selected from the group consisting of haloperidol and clozapine.

85 A method of treating anxiety in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

86 A pharmaceutical composition for the treatment of anxiety comprising an anxiety-treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

87 A method of treating depression in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug

88. A pharmaceutical composition for the treatment of depression comprising a depression-treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug

6013213D.04309

of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

89 A method of treating neurodegeneration in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug

90 A pharmaceutical composition for the treatment of neurodegeneration comprising a neurodegeneration-treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

91 A method of affecting glucocorticoid receptor activity comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

92. A method of modulating a process mediated by glucocorticoid receptor comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

93. A method of treating a mammal requiring glucocorticoid receptor therapy comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a glucocorticoid receptor modulator compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

94 A method of treating an inflammatory disease in a mammal comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of

6601E4D* 01321E1 09

claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug

95 The method of claim 94 wherein the mammal is a female or male human.

96 A pharmaceutical composition for the treatment of an inflammatory disease comprising an inflammatory-treating amount of a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, and a pharmaceutically acceptable carrier

97 A method for the treatment of an inflammatory disease in a mammal which comprises administering to said mammal therapeutically effective amounts of a glucocorticoid receptor modulator and a glucocorticoid receptor agonist.

98 A method of claim 97 which further comprises reducing the undesirable side effects of said treatment.

99 A method of claim 97 wherein the inflammatory disease is selected from the group consisting of arthritis, asthma, rhinitis and immunomodulation.

100 The method of claim 97 wherein the glucocorticoid receptor modulator is a compound of claim 1, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug

101 The method of claim 97 wherein the glucocorticoid receptor agonist is a compound selected from the group consisting of prednisone, prednylidene, prednisolone, cortisone, dexamethasone and hydrocortisone

102. A method of claim 100 wherein the glucocorticoid receptor modulator is a compound selected from the group consisting of:

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(4-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

EP 1321130 A1 20030625

2-phenanthrenecarboxamide, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-(3-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

carbamic acid, [2-(dimethylamino)ethyl]-, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-2-phenanthrenyl ester,[4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-*N*-pyrazinyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(4-pyridinylmethoxy)- [2*R*-(2α,4aα,10aβ)];

2-phenanthrenol, 1,2,3 4,4a,9 10 10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-2-(1-propynyl)-7-(2-pyridinylmethoxy)-, [2*R*-(2α,4aα,10aβ)];

2-phenanthrenecarbonitrile, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(1-propynyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide 4b,5,6,7 8,8a 9 10-octahydro-7-hydroxy-4b-(phenylmethyl)-7-propyl-*N*-(2-pyridinylmethyl)-, [4b*S*-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4a-(phenylmethyl)-7-(3-pyridinylmethoxy)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-, [2*S*-(2α,4aα,10aβ)]-,

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(3,3,3-trifluoropropyl)- (4b*S*,7*S*,8a*R*)

2-phenanthrenecarboxamide, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-*N*-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-;

2-phenanthrenecarboxamide, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydro-7-hydroxy-7-methyl-4b-(phenylmethyl)-*N*-3-pyridinyl-, (4b*S*,7*R*,8a*R*)-,

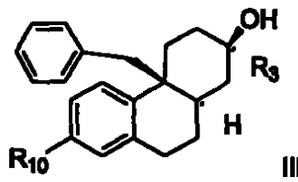
2-phenanthrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-7-[(2-methyl-3-pyridinyl)methoxy]-4a-(phenylmethyl)-2-(trifluoromethyl)-, (2*R*,4a*S*,10a*R*)-, and

60132130 .04309

2-phenanthrenecarboxamide 4b, 5 6 7 8, 8a, 9, 10-octahydro-7-hydroxy-N-[(2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4b-(phenylmethyl)-7-(trifluoromethyl)-, (4bS, 7R, 8aR)-,

or an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound isomer or prodrug

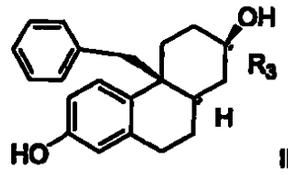
103 A process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_z-CF_3$, b) $-(CH_2)_z-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, and $R_{10}$ is $-O-(C_1-C_2)$alkyl-het wherein het is pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl,

which comprises reacting a compound of formula III-A



III-A

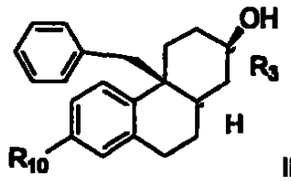
wherein $R_3$ is as defined above, with a base in an aprotic solvent at room temperature to 200°C, and then with a compound of formula $R_{10}$-$X_1$ wherein $R_{10}$ is as defined above and $-X_1$ is halo, mesylate or tosylate

104 A process of claim 103 wherein the base is NaH, *t*-butoxide or $Et_3N$, and the solvent is DMF or THF

6617 616

6601340 .0132130

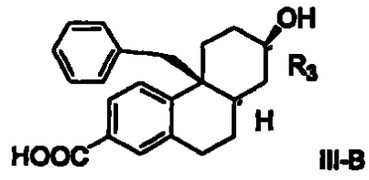
105 A process for preparing a compound of formula III




III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is $-C(O)-NH-Z$-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl d) morpholinyl and e) oxadiazolyl, and Z is independently $-(C_0-C_2)$ alkyl,

which comprises reacting a compound of formula III-B

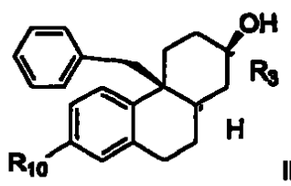



III-B

wherein $R_3$ is as defined above, with a coupling reagent and a compound of formula $NH_2$-Z-het or a salt thereof wherein -Z and -het are as defined above in an aprotic solvent at 0 °C to 100° C

106 A process of claim 105 wherein the coupling reagent is selected from the group consisting of 1,3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide (EDC), dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt)

107 A process for preparing a compound of formula III

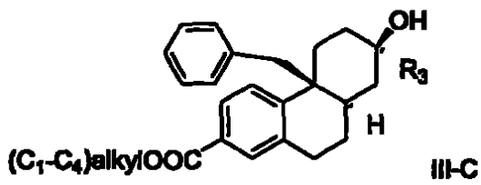



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$ e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is $-C(O)-NH-Z$-het wherein het is selected from the group consisting

of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl, and Z is -($C_0$-$C_2$) alkyl,

which comprises reacting a compound of formula III-C

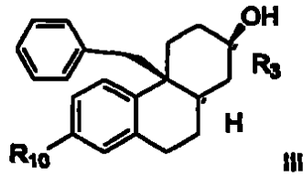



III-C

wherein $R_3$ is as defined above, with a tri($C_1$-$C_4$)alkyl-aluminum compound and a compound of formula $NH_2$-Z-het wherein -Z and -het are as defined above in a solvent at 0 °C to 40 °C.

108. A process of claim 107 wherein the tri($C_1$-$C_4$)alkyl-aluminum compound is $Al(CH_3)_3$ and the solvent is methylene chloride

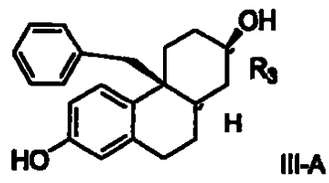
109 A process for preparing a compound of formula III




III

wherein $R_3$ is a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$, $R_{10}$ is a) -O-C(O)-$N(CH_3)_2$, b) -O-C(O)-(1-pyrrolidinyl) or c) -O-C(O)-NH-($C_0$-$C_3$)alkyl-het wherein het is selected from the group consisting of 1) 2-pyridinyl, 2) 3-pyridinyl, 3) 4-pyridinyl 4) 2-methyl-3-pyridinyl, 5) pyrazinyl, 6) morpholinyl, 7) pyrrolidinyl and 8) imidazolyl,

which comprises reacting a compound of formula III-A



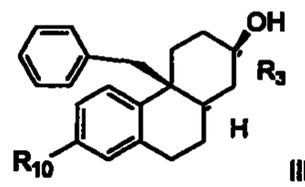

III-A

6501340 • 0413201

wherein $R_3$ is as defined above, with phosgene or triphosgene in an aprotic solvent and then with a compound selected from the group consisting of $NH(CH_3)_2$, 1-pyrrolidinyl and $NH_2$-($C_0$-$C_3$)alkyl-het wherein het is as defined above at 0° C to room temperature

110 A process of claim 109 wherein the solvent is toluene.

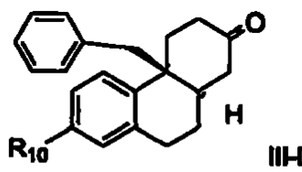
111 A process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$, e) -C≡C-Cl or f) -$CF_3$, and $R_{10}$ is -O-($C_1$-$C_2$)alkyl-het wherein het is pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl,

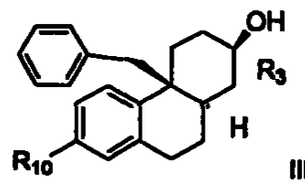
which comprises reacting a compound of formula III-D



III-D

wherein $R_{10}$ is as defined above, with $R_3$-metal selected from the group consisting of $R_3Li$, $R_3MgBr$ and $R_3MgCl$ wherein $R_3$ is as defined above in an aprotic solvent at -78 °C to room temperature

112. A process for preparing a compound of formula III

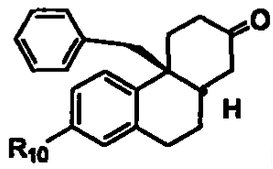


III

wherein $R_3$ is -$CF_3$, and $R_{10}$ is -O-($C_1$-$C_2$)alkyl-het wherein het is pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl,

6013213D 04309

which comprises a) reacting a compound of formula III-D

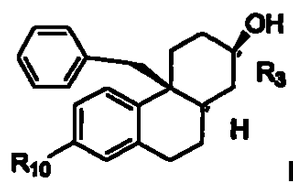


III-D

wherein $R_{10}$ is as defined above, with trimethylsilyl-$CF_3$ in the presence of tert-butylammonium fluoride or cesium fluoride in a protic solvent; and

b) hydrolyzing the resulting intermediate with tert-butylammonium fluoride or hydrochloric acid

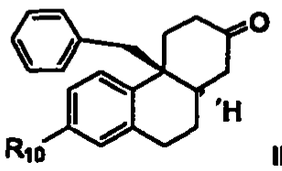
113 A process for preparing a compound of formula III



III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$ c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$ e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl and Z for each occurrence is independently $-(C_0-C_2)$ alkyl,

which comprises reacting a compound of formula III-D

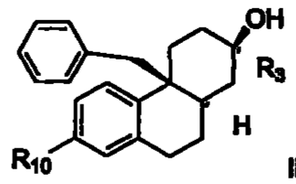


III-D

wherein $R_{10}$ is as defined above, with $R_3$-metal selected from the group consisting of $R_3Li$, $R_3MgBr$ and $R_3MgCl$ wherein $R_3$ is as defined above in an aprotic solvent at -78 °C to room temperature

6013214.0 · 04309

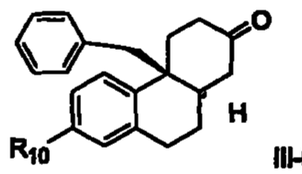
114 A process for preparing a compound of formula III




III

wherein $R_3$ is a) $-(CH_2)_z-CF_3$, b) $-(CH_2)_z-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ or f) $-CF_3$, $R_{10}$ is -C(O)-NH-Z-het wherein het is selected from the group consisting of a) pyridinyl substituted with 0 or 1 methyl, b) pyrimidinyl, c) pyrazinyl, d) morpholinyl and e) oxadiazolyl, and Z for each occurrence is independently $-(C_0-C_2)$ alkyl,

which comprises a) reacting a compound of formula III-D




III-D

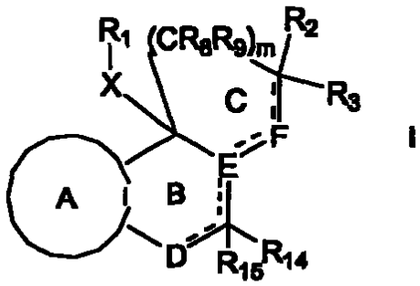
wherein $R_{10}$ is as defined above with trimethylsilyl-$CF_3$ in the presence of tert-butylammonium fluoride or cesium fluoride in a protic solvent; and

b) hydrolyzing the resulting intermediate with tert-butylammonium fluoride or hydrochloric acid

6600h0 "0h3099

## ABSTRACT

The present invention provides non-steroidal compounds of formula I which are selective modulators (i.e., agonists and antagonists) of a steroid receptor, specifically, the glucocorticoid receptor The present invention also provides pharmaceutical compositions containing these compounds and methods for using these compounds to treat animals requiring glucocorticoid receptor agonist or antagonist therapy Glucocorticoid receptor modulators are useful to treat diseases, such as obesity, diabetes, inflammation and others as described below The present invention also provides intermediates and processes for preparing these compounds.




I

# MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

## CAMPO DEL INVENTO

El presente invento proporciona compuestos no esteroides que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) selectivos de un receptor esteroide especificamente del receptor glucocorticoide El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que cor tienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos con objeto de tratar animales que requieren una terapia con agonistas y/o antagonistas del receptor glucocorticoide Los moduladores del receptor glucocorticoide son utiles para tratar enfermedades tales como obesidad diabetes inflamación y otras enfermedades como las descritas más adelante El presente invento proporciona también productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos

## FUNDAMENTO DEL INVENTO

Los receptores nucleares son definidos clásicamente como una familia de factores de transcripción dependientes de ligandos que son activados en respuesta a la unión de ligandos [R M Evans 240 Science 889 (1 988)] Los miembros de esta familia incluyen los receptores siguientes glucocorticoide mineralcorticoide andrógeno progesterona y estrógeno Los ligandos de estos receptores presentes en la naturaleza son moléculas de bajo peso molecular que desempeñan una función importante en la salud y en muchas enfermedades Los excesos o los déficit de estos ligandos pueden acarrear graves consecuencias fisiológicas como ejemplo un exceso de glucocorticoides da lugar al Síndrome de Cushing, mientras que una insuficiencia de glucocorticoides da lugar a la Enfermedad de Addison

El receptor glucocorticoide (GR del inglés, glucocorticoid receptor) está presente en células sensibles a glucocorticoides, en cuyo citosol reside en un estado inactivo hasta que es estimulado por un agonista Tras la estimulación el receptor glucocorticoide se desplaza al nucleo celular donde interacciona específicamente con DNA y/o proteína(s) y regula la transcripción de un modo sensible a glucocorticoides Los factores de transcripción API y $NF_k$-B son dos ejemplos de proteínas que interaccionan con el receptor glucocorticoide Dichas interacciones dan lugar a la inhibición de la transcripción mediada por API y $NF_k$-B y se cree que son responsa-

bles de parte de la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides endógenamente administrados Además, los glucocorticoides pueden ejercer efectos fisiológicos independientes de la transcripción nuclear Los agonistas biológicamente relevantes del receptor glucocorticoide incluyen cortisol y corticosterona Existen muchos agonistas sintéticos del receptor glucocorticoide incluyendo dexametasona prednisona y prednisolona Por definición los antagonistas del receptor glucocorticoide se unen al receptor y evitan que los agonistas del receptor glucocorticoide se unan y provoquen sucesos mediados por el GR, incluyendo la transcripción RU486 es un ejemplo de un antagonista no selectivo del receptor glucocorticoide

En la Patente de EE UU nº 3 683 091 se describen compuestos de fenantreno especificamente ciertos di 7 hidroxi o metil-2 3,4 4a,9 10 hexahidro fenantren 2 ona y derivados 4a alquilicos derivados hidrogenados derivados funcionales e isómeros ópticamente activos de los mismos utiles como agentes antiacné específicos

En la Solicitud de Patente Japonesa Publicación nº 45014056 publicada el 20 de Mayo de 1 970 se describe la fabricación de 1 2 3 4 9,10 11$\alpha$ 12-octahidro 7 metoxi 12$\beta$-butilfenantren 2$\beta$-ol y algunos de sus derivados utiles como fármacos antiandrógenos y antianabólicos

En la Solicitud de Patente Japonesa, Publicación nº 6 263688 publicada el 20 de Septiembre de 1 994 se describen ciertos derivados de fenantreno que son inhibidores de la interleuquina 1 (Il-1) Se describen también su preparación y ciertos productos intermedios de ella En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 95/10266, publicada el 20 de Abril de 1 995, se describen la preparación y formulación de ciertos derivados de fenantreno como inhibidores de la síntesis de monóxido de nitrógeno

En la Solicitud de Patente Japonesa Publicación nº 45-36500 publicada el 20 de Noviembre de 1 970 se describe un método para preparar ciertos derivados de fenantreno ópticamente activos que son utiles como agentes antiandrógenos

En la Solicitud de Patente Europea Publicación numero 0 188 396 publicada el 23 de Julio de 1 986 se describen ciertos compuestos esteroides sustituidos ciertos procedimientos y productos intermedios para prepararlos su uso y composiciones farmacéuticas que los contienen Estos compuestos son descritos como poseedores de actividad antiglucocorticoide y algunos de ellos tienen actividad glucocorticoide

C F Bigge et al J Med Chem 1 993 *36* 1 977-1 995 describen la síntesis y la evaluación farmacológica de una serie de octahidrofenantrenaminas y de algunos de sus compuestos heterocíclicos análogos como posibles antagonistas no competitivos del complejo del receptor de N-metil-D aspartato

P R Kanjilal et al J Org Chem 1 985 *50*, 857-863, describen estudios sintéticos dirigidos a la preparación de ciertos diterpenoides complejos

G Sinha et al J Chem Soc Perkin Trans I (1 983), (10) 2 519-2 528 describen la síntesis de las dicetonas con puentes isómeras cis-3 4,4a 9 10 10a-hexahidro 1 4a-etanofenantren-2(1H) 12 diona y trans-3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-3 4a-etanofenantren 2(1H) 12 diona a través de los cis y trans-2 2-etilendioxi-1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidrofenantren-4a-ilacetaldehídos estereoquímicamente definidos mediante condensaciones aldólicas intramoleculares muy regioselectivas

U R Ghatak M Sarkar y S K Patra Tetrahedron Letters nº 32 páginas 2 929 2 931, 1 978 describen una vía estereoespecífica sencilla para ciertos productos intermedios policíclicos de anillos unidos por puentes utiles para preparar ciertos diterpenoides complejos

P N Chakrabortty et al Indian J Chem (1 974) 12(9) 948-55 describen la síntesis de 1$\alpha$ metil-1$\beta$ 4a$\beta$ dicarboxi-1,2,3,4 4a 9,10,10a$\beta$-octahidrofenantreno un producto intermedio de la síntesis de ciertos diterpenoides y alcaloides diterpénicos y 1$\beta$ 4a$\beta$-dicarboxi-1 2,3 4 4a,9,10,10a$\alpha$-octahidrofenantreno

E Fujita et al J Chem Soc Perkin Trans I (1 974) (1) 165 177 describen la preparación de enmeína a partir de 5-metoxi-2-tetralona a través de ent 3 $\beta$ 2 epoxi- 3 metoxi 17-norcaurano-6$\alpha$ 16$\alpha$-diol

H Sdassi et al Synthetic Communications 25(17), 2 569 2 573 (1 995) describen la síntesis enantioselectiva de (R)-(+)-4a-cianometil 6-metoxi 3 4,9 10 tetrahidrofenantren-2 ona que es un producto intermedio clave en la síntesis de morfinán

T Ibuka et al Yakugaku Zasshi (1 967) 87(8), 1 014-17, describen ciertos alcaloides de plantas menispermáceas

En la Patente Japonesa 09052899 fechada el 25 de Febrero de 1 997 se describen ciertos derivados diterpénicos o triterpénicos que son antagonistas leucotrienicos obtenidos por extracción de *Tripterygium wilfordii* para uso terapéutico

En la Patente de EE UU numero 5 696 127, se describen ciertos compues-

tos no esteroides tales como 5H-cromeno[3 4-f]quinoleinas que son moduladores selectivos de receptores esteroides

En la Patente de EE UU nº 5 767 113, se describen ciertos compuestos esteroides sintéticos, utiles para simultáneamente activar la respuesta inducida por glucocorticoides y reducir la resistencia a multifármacos

En la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 683 172 publicada el 11 de Noviembre de 1 995 se describen ciertos derivados de 11,21-bisfenil-19 norpregnano que tienen actividad antiglucocorticoide y que pueden ser usados para tratar o evitar enfermedades dependientes de glucocorticoides

D Bonnet-Delpon et al Tetrahedron (1 996) 52(1) 59-70 describen ciertos alquenos sustituidos con $CF_3$ como buenas parejas para reacciones de Diels Alder con un dieno de Danishefsky y para cicloadiciones 1 3-dipolares con ciertas nitronas y ciertas azometina iidas no estabilizadas

En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 98/26783 publicada el 25 de Junio de 1 998 se describe el uso de ciertos compuestos esteroides con actividad antiglucocorticoide con la excepción de mifepristona para preparar medicamentos para la prevención o el tratamiento de sicosis o el comporta miento de adictos

En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/27986 publicada el 2 de Julio de 1 998 se describen métodos para tratar la diabetes mellitus no dependiente de insulina, o diabetes de tipo II, mediante la administración de una combinación de agentes de tratamiento que presentan actividad agonista de tipo I sobre el receptor glucocorticoide y actividad antagonista de tipo II sobre el receptor glucocorticoide Se describen también agentes de tratamiento tales como ciertos compuestos esteroides, que tienen tanto actividad agonista de tipo I sobre el receptor glucocorticoide como actividad antagonista de tipo II sobre el receptor glucocorticoide

En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 98/31702 publicada el 23 de julio de 1 998, se describen ciertos derivados de 16-hidroxi-11 (fenil sustituido)-estra-4 9-dieno utiles en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o síntomas dependientes de glucocorticoides

En la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 903 146, publicada el 24 de Marzo de 1 999 se describe que se ha hallado que el esteroide 21-hidroxi-6,19 oxidoprogesterona (21OH-6OP) es un antiglucocorticoide selectivo y se usa para el

tratamiento de enfermedades asociadas con un exceso de glucocorticoides en el organismo tales como el síndrome o depresión de Cushing

Todas las patentes y solicitudes de patente publicadas anteriormente citadas se incorporan aquí por referencia en su totalidad

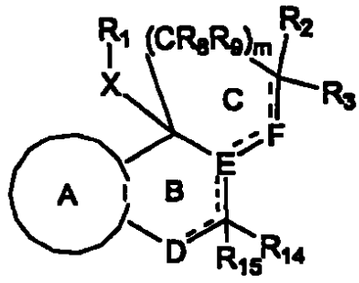
J A Findlay et al Tetrahedron Letters nº 19 páginas 869 872 1 962 describen ciertos productos intermedios de la síntesis de alcaloides diterpénicos

Aunque hay en la técnica terapias relativas al receptor glucocorticoide existe en este campo de la técnica la necesidad y la busqueda continuas de terapias selectivas relativas al receptor glucocorticoide Por lo tanto, la identificación de compuestos no esteroides que tengan especificidad por uno o más receptores esteroides pero que tengan una reactividad cruzada reducida o nula con otros receptores esteroides o intracelulares tiene un valor significativo en este campo

## SUMARIO DEL INVENTO

El presente invento proporciona particularmente

Compuestos de Fórmula I

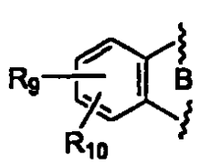


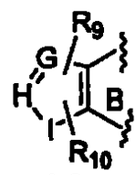

I

isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos e isómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros y profármacos, fórmula en la que m es 1 ó 2

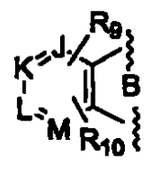
--- representa un enlace opcional

A es seleccionado del grupo que consiste en

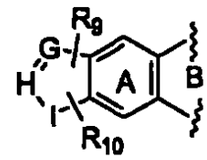

A-1


A-2

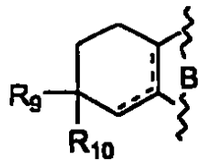
,


A-3

,


A-4

y


A-5

D es $CR_7$ $CR_7R_{16}$ N $NR_7$ u O

E es C $CR_6$ o N

F es $CR_4$ $CR_4R_5$ u O

G H e I junto con 2 átomos de carbono del anillo A o 2 átomos de carbono del anillo B forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende uno o más ntomos de N O y S con tal que haya a lo sumo uno de O y S por anillo

J K L y M junto con 2 átomos de carbono del anillo B forman un anillo heterocícli co de 6 miembros que comprende uno o más átomos de N

X está a) ausente o es b) $CH_2$- c) CH(OH) o d) -C(O)

$R_1$ es a) -H b) Z-$CF_3$ c) -alquilo ($C_1$ $C_6$), d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) -alquinilo ($C_2$ $C_6$) f) CHO g) -CH=N-$OR_{12}$ h) Z-C(O)$OR_{12}$ i) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ j) Z C(O) $NR_{12}$-Z-het k) Z-$NR_{12}R_{13}$ l) -Z-$NR_{12}$het m) Z het n) -Z-O-het o) Z arilo , p) -Z-O-arilo q) -CHOH arilo' o r) -C(O)-arilo , en los que en los sustituyentes o) a r) arilo está independientemente sustituido con 0, 1 ó 2 de lo siguiente -Z-OH Z-$NR_{12}R_{13}$, Z-$NR_{12}$ het, C(O)$NR_{12}R_{13}$ -C(O)O-alquilo ($C_1$ $C_6$) C(O)OH -C(O) het $NR_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), -$NR_{12}$ C(O)-alquenilo ($C_2$ $C_6$) $NR_{12}$-C(O)-alquinilo ($C_2$-$C_6$) $NR_{12}$-C(O) Z-het CN, -Z-het -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O) $NR_{12}R_{13}$ O alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)O alquilo ($C_1$-$C_6$) -$NR_{12}$-Z-C(O)-O alquilo ($C_1$-$C_6$) N[Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, -$NR_{12}$-Z C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$-$SO_2$ $R_{13}$ $NR_{12}$ $SO_2$-het -C(O)H -Z-$NR_{12}$-Z O-alquilo ($C_1$-$C_6$) -Z-$NR_{12}$-Z $NR_{12}R_{13}$, Z-$NR_{12}$ cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -Z-N[Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, -$SO_2R_{12}$ $SOR_{12}$, $SR_{12}$ $SO_2NR_{12}R_{13}$ O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), -halo o $CF_3$

Z es independientemente para cada caso, a) -alquilo ($C_0$-$C_6$) b) alqueni

lo ($C_2$-$C_6$) o c) -alquinilo ($C_2$ $C_6$)

$R_2$ es a) -H b) -halo c) OH, d) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 OH e) $NR_{12}R_{13}$ f) Z C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), g) -Z-C(O)$NR_{12}R_{13}$ h) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) i) Z O-C(O)-alquilo ($C_1$ $C_6$) j) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_3$) C(O) $NR_{12}R_{13}$ k) Z O alquil ($C_1$ $C_3$)-C(O)-O-alquilo ($C_1$-$C_6$), l) -O alquenilo ($C_2$-$C_6$) m) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) n) -O Z het o) -COOH p) -C(OH)$R_{12}R_{13}$ o q) Z-CN

$R_3$ es a) -H b) -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo, pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$ c) alquenilo ($C_2$ $C_{10}$) sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$ d) -alquinilo ($C_2$ $C_{10}$) en el que 1 átomo de carbono salvo el átomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$ e) $CH=C=CH_2$, f) CN g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) h) Z arilo i) -Z het j) C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$), k) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) l) -Z-S-$R_{12}$ m) Z S(O) $R_{12}$ n) Z $S(O)_2$- $R_{12}$, o) -$CF_3$ p) $NR_{12}O$ alquilo ($C_1$-$C_6$) o q) $CH_2OR_y$

con tal que uno de $R_2$ y $R_3$ esté ausente cuando haya un doble enlace entre $CR_2R_3$ (la posición 7) y el resto F (la posición 8) del anillo C

$R_y$ es independientemente para cada caso, a) OH b) -halo c) Z-$CF_3$ d) Z CF[alquilo ($C_1$ $C_3$)]$_2$ e) -CN f) -N $R_{12}R_{13}$, g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) h) cicloalquenilo ($C_3$ $C_6$) i) alquil ($C_0$-$C_3$)-arilo, j) -het o k) -$N_3$

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) $=CHR_{11}$ b) $=NOR_{11}$ c) $=O$ d) $=N$-$NR_{12}$ e) $=N$-$NR_{12}$-C(O)-$R_{12}$, f) oxiranilo o g) 1 3-dioxolan-4 ilo

$R_4$ y $R_5$ son independientemente, para cada caso, a) -H b) -CN c) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo f) -O alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo g) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo i) halo j) -OH k) cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) o l) cicloalquenilo ($C_3$ $C_6$)

o $R_4$ y $R_5$ son considerados conjuntamente para formar $=O$

$R_6$ es a) -H b) CN, c) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido

con de 0 a 3 halo o f) OH

$R_7$ y $R_{16}$ son independientemente, para cada caso a) -H, b) halo c) CN d) -alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) -alquenilo ($C_2$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo o f) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo con tal que $R_7$ sea distinto de CN y -halo cuando D es $NR_7$

o $R_7$ y $R_{16}$ son considerados conjuntamente para formar =O

$R_8$, $R_9$ $R_{14}$ y $R_{15}$ son independientemente para cada caso a) -H b) -halo c) alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo f) CN g) cicloalquilo ($C_3$ $C_6$) h) -cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$) i) -OH j) O-alquilo ($C_1$ $C_6$) k) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) l) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) m) $-NR_{12}R_{13}$ n) $C(O)OR_{12}$, u o) $-C(O)NR_{12}R_{13}$,

o $R_8$ y $R_9$ son considerados conjuntamente en el anillo C para formar =O con tal que cuando m sea 2 sólo se considere conjuntamente un grupo de $R_8$ y $R_9$ para formar =O

o $R_{14}$ y $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar =O con tal que cuando $R_{14}$ y $R_{15}$ sean considerados conjuntamente para formar =O, D sea distinto de $CR_7$ y E sea distinto de C,

$R_{10}$ es a) alquilo ($C_1$ $C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo -OH y $-N_3$, b) alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo OH y $-N_3$ c) -alquinilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo OH y $-N_3$ d) -halo e) Z-CN, f) OH g) -Z-het h) Z $NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O) het j) Z-C(O) alquilo ($C_1$-$C_6$), k) $-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, l) $-Z-C(O)-NR_{12}$-Z-CN m) $-Z-C(O)-NR_{12}$-Z het n) $-Z-C(O)-NR_{12}$-Z-arilo, o) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-NR_{12}R_{13}$, p) Z $C(O)-NR_{12}$-Z O alquilo ($C_1$ $C_6$), q) -alquil ($C_1$-$C_6$)-C(O)OH, r) -Z-C(O)O-alquilo ($C_1$ $C_6$), s) Z-O-alquil ($C_0$-$C_6$) het, t) -Z-O-alquil ($C_0$ $C_6$)-arilo u) Z-O alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 2 $R_x$, v) -Z-O-alquil ($C_1$ $C_6$)-CH(O) w) Z-O alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR_{12}$ het x) Z O-Z-het-Z-het, y) Z-O-Z-het-Z-$NR_{12}R_{13}$, z) Z-O-Z-het C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het b1) -Z-O Z C(O)-het-het c1) Z O-Z-C(O)-alquilo ($C_1$ $C_6$), d1) -Z-O-Z-C(S)-N-$R_{12}R_{13}$ e1) -Z-O Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ f1) -Z O-Z-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O) $NR_{12}R_{13}$, g1) Z O Z-C(O)-O-alquilo ($C_1$ $C_6$) h1) -Z-O-Z-C(O)-OH

i1) Z-O Z-C(O)-$NR_{12}$ O alquilo ($C_1$-$C_6$), j1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$ OH

k1) Z O-Z C(O)-$NR_{12}$-Z $NR_{12}R_{13}$, l1) -Z-O Z-C(O)-$NR_{12}$ Z het

m1) Z O Z-C(O) $NR_{12}$-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$) n1) Z O Z-C(=$NR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$)

o1) -Z O Z-C(=$NOR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), p1) -Z-$NR_{12}$-C(O)-O-Z-$NR_{12}R_{13}$

q1) Z S-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ r1) -Z O $SO_2$-alquilo ($C_1$ $C_6$), s1) Z O $SO_2$-arilo,

t1) Z O $SO_2$-$NR_{12}R_{13}$ u1) Z-O-$SO_2$ $CF_3$ v1) -Z $NR_{12}C(O)OR_{13}$ o

w1) Z-$NR_{12}C(O)R_{13}$

o $R_9$ y $R_{10}$ son considerados conjuntamente en el resto de fórmula A-5 para formar a) =O o b) =$NOR_{12}$,

$R_{11}$ es a) -H b) alquilo ($C_1$-$C_5$), c) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), o d) -alquil ($C_0$-$C_3$) arilo

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso a) -H b) alquilo ($C_1$ $C_6$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo c) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 6 halo o d) alquinilo ($C_2$ $C_6$) en el que 1 átomo de carbono salvo el átomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxigeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

o $R_6$ y $R_{14}$ o $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar 1 3-dioxolanilo

arilo es a) fenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$ b) naftilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$ o c) bifenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$,

het es un anillo de 5 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo y el nitrógeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N-óxido y sustituido con de 0 a 3 $R_x$

$R_x$ es independientemente, para cada caso, a) -halo b) OH c) -alquilo ($C_1$ $C_6$) d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) f) -O-alquilo ($C_1$ $C_6$) g) O-alquenilo ($C_2$ $C_6$) h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$), i) -alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR_{12}R_{13}$

j) C(O) N-$R_{12}R_{13}$, k) -Z-$SO_2R_{12}$ l) -Z $SOR_{12}$ m) -Z $SR_{12}$, n) -$NR_{12}$ $SO_2R_{13}$
o) $NR_{12}$-C(O) $R_{13}$ p) $NR_{12}$ $OR_{13}$, q) -$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$ r) CN, s) -$CF_3$
t) C(O) alquilo ($C_1$ $C_6$) u) =O v) Z-$SO_2$ fenilo o w) -Z $SO_2$-het

arilo es fenilo naftilo o bifenilo, y

het' es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxígeno y azufre e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo

con tal que

1) X $R_1$ es distinto de hidrógeno y metilo

2) cuando $R_9$ y $R_{10}$ son sustituyentes del anillo A son distintos de mono y di metoxilo

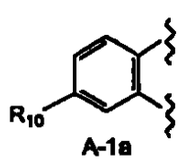
3) cuando $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =$CHR_{11}$ o =O en el que $R_{11}$ es O-alquilo ($C_1$ $C_6$) X $R_1$ es distinto de alquilo ($C_1$ $C_4$)

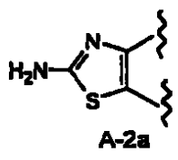
4) cuando $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =O y $R_9$ es hidrógeno del anillo A o cuando $R_2$ es hidroxilo $R_3$ es hidrógeno y $R_9$ es hidrogeno del anillo A $R_{10}$ es distinto de O-alquilo ($C_1$ $C_6$) y -O $CH_2$ fenilo en la posición 2 del anillo A

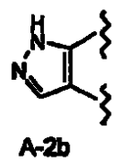
5) cuando X $R_1$ es alquilo ($C_1$-$C_4$), alquenilo ($C_2$-$C_4$) o alquinilo ($C_2$-$C_4$) $R_9$ y $R_{10}$ son distintos de monohidroxilo y =O, incluyendo la forma diólica de los mismos cuando se consideran conjuntamente y

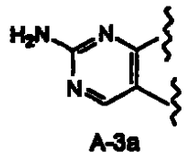
6) cuando X está ausente $R_1$ es distinto de un resto que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, directamente unido a la juntura del anillo B y el anillo C

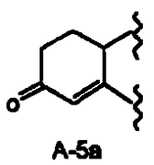
Más particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula I isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que el anillo A es seleccionado del grupo que consiste en

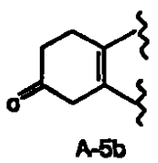

A-1a

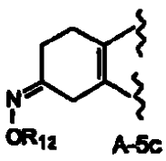

A-2a

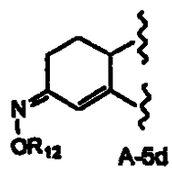

A-2b


A-3a


A-5a


A-5b


A-5c


A-5d

D es $CR_7$ $CR_7R_{16}$ u O

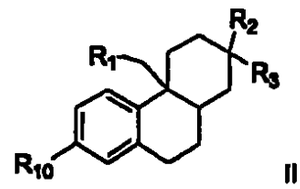
E es C $CR_6$ o N

F es $CR_4$ $CR_4R_5$ u O y

X es $CH_2$

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula I isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isóme ros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos en los que D es $CH_2$ E es CH F es $CH_2$ $R_8$ es H $R_9$ es H del anillo C m es 2, $R_{14}$ es -H $R_{15}$ es H, y el anillo A es el resto de Fórmula A 1a

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula II


II

isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos en los que $R_2$ es a) -OH o b) -O-$CH_2$-het

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente $CF_3$ CN, cicloalquilo ($C_3$ $C_6$), -fenilo y $N_3$ b) -C≡C sustituido con 1 de lo siguiente alquilo ($C_1$-$C_5$) Cl $CF_3$, -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) fenilo, y -bencilo c) -$CH_2$OH

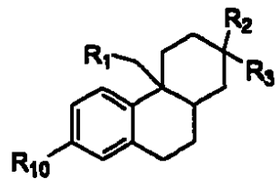
d) $CH_2O$ alquilo ($C_1$ $C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno e) -$CH_2O$-alquenilo ($C_2$ $C_5$) f) $CH_2O$ alquinilo ($C_2$-$C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno g) -$CH_2OR_y$ h) CN o i) $CF_3$

$R_y$ es a) -alquil ($C_1$-$C_3$)-$CF_3$, b) -cicloalquilo ($C_3$ $C_6$), c) -fenilo o d) -bencilo

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) 1 3-dioxolan-4-ilo o b) $=NOR_{11}$ y

$R_{11}$ es a) -H b) -alquilo ($C_1$-$C_5$), c) cicloalquilo ($C_3$ $C_6$) d) fenilo o e) bencilo

Además más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula II




II

isomeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) alquilo ($C_1$-$C_4$) b) alquenilo ($C_2$-$C_4$) c) fenilo sustituido con 0 o 1 de lo siguiente -OH $NR_{12}R_{13}$, -N-$R_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) -CN -Z-het O alquil ($C_1$ $C_3$) C(O)-$NR_{12}R_{13}$ -$NR_{12}$-Z-C(O) $NR_{12}R_{13}$ Z-$NR_{12}$ $SO_2$-$R_{13}$ $NR_{12}$ $SO_2$ het O C(O)-alquilo ($C_1$ $C_4$), y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$ $C_4$) d) -O-fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)-$NR_{12}R_{13}$ o e) CH=CH fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente Z $NR_{12}R_{13}$ y C(O)$NR_{12}R_{13}$

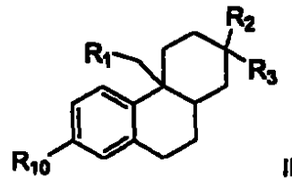
Z es independientemente, en cada caso, alquilo ($C_0$-$C_2$)

$R_{10}$ es a) -CH(OH)-alquilo ($C_1$-$C_5$), b) -CN, c) OH d) -het e) -C(O)-alquilo ($C_1$ $C_4$) f) -C(O) $NR_{12}R_{13}$ g) -C(O)-NH--Z-het h) -O alquil ($C_0$ $C_2$)-het i) O Z C(O) $NR_{12}R_{13}$ j) O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het o k) -O Z C(O)-NH-alquil ($C_0$ $C_3$)-$NR_{12}R_{13}$, y

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H o b) alquilo ($C_1$ $C_4$)

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

No obstante aun más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula II



II

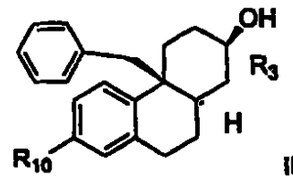
isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) alquilo ($C_2$ $C_4$) b) $CH_2$-CH = $CH_2$ o c) fenilo

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) -C≡C $CH_3$ c) C≡C Cl d) -C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es -OH

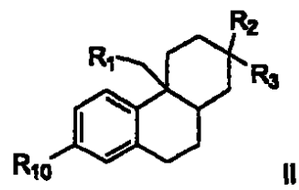
Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III



III

profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos en los que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron inmediatamente antes

Además, el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Formula II




II

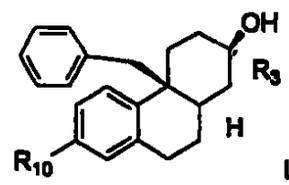
isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) alquilo ($C_2$ $C_4$) b) $-CH_2$ $CH=CH_2$ o c) -fenilo

$R_2$ es OH

$R_3$ es a) alquilo ($C_1$-$C_5$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) $-C\equiv C$ $CH_3$ c) $C\equiv C$ Cl d) $C\equiv C$-$CF_3$ e) $CH_2O$-alquilo ($C_1$ $C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$

$R_{10}$ es -CN

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III

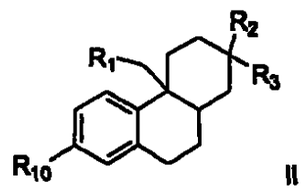



III

profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos,

en los que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron inmediatamente antes Preferiblemente proporciona un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $C\equiv C$-$CH_3$, y $R_{10}$ es CN un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es -CN, un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es -CN, y un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es $CH_2CH_2CF_3$ y $R_{10}$ es -CN y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II




II

isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) alquilo ($C_2$ $C_4$) b) $-CH_2-CH=CH_2$ o c) -fenilo

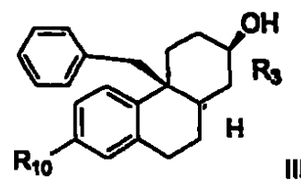
$R_2$ es OH

$R_3$ es a) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) $-C\equiv C$ $CH_3$ c) $C\equiv C$ Cl d) $C\equiv C$ $CF_3$, e) $-CH_2O$ alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$

$R_{10}$ es C(O) NH-Z het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo c) pirazinilo d) morfolinilo y e) oxadiazolilo y

Z es alquilo ($C_0$ $C_2$)

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III




III

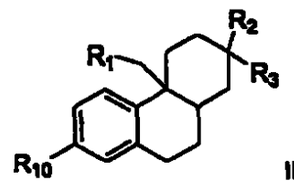
profármacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos,

en los que $R_3$ es a) $(CH_2)_2$ $CF_3$ b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv-CH_3$ e) $-C\equiv C$-Cl o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es como se definió inmediatamente antes Preferiblemente proporciona un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como los siguientes un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C$ $CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH $CH_2$ (4-piridinilo), un compuesto de Fórmula III en el que

$R_3$ es $C\equiv C\ CH_3$, y $R_{10}$ es $C(O)\text{-}NH\text{-}CH_2$-(2-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es $-C(O)\text{-}NH\ CH_2$-(3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $C\equiv C\ CH_3$, y $R_{10}$ es -C(O)-NH-(2-pirazinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\ CH_3$ y $R_{10}$ es $-C(O)\ NH\ CH_2$ (2-metil 3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\ CH_3$ y $R_{10}$ es $-C(O)\text{-}NH\text{-}CH_2$-(2-metil-3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $(CH_2)_2\ CH_3$ y $R_{10}$ es $C(O)\text{-}NH\text{-}CH_2$-(2-piridinilo) un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es $(CH_2)_2\text{-}CF_3$, y $R_{10}$ es $-C(O)\ NH\ CH_2$-(2-metil-3-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH $CH_2$ (2 metil-3 piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CH_3$, y $R_{10}$ es C(O)-NH-(3-piridinilo) y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $CF_3$ y $R_{10}$ es $C(O)\text{-}NH\text{-}CH_2$ (2 metil-3-piridinilo)

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II




II

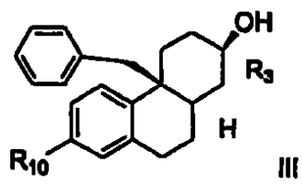
isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2\ C_4$), b) $-CH_2\text{-}CH=CH_2$, o c) fenilo

$R_2$ es OH,

$R_3$ es a) alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) $-C\equiv C\ CH_3$ c) $C\equiv C\ Cl$, d) $C\equiv C\text{-}CF_3$, e) $-CH_2O$-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es -O-alquil ($C_1\ C_2$) het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo c) pirazinilo d) morfolinilo y e) oxadiazolilo

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III



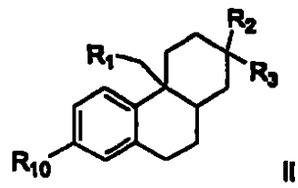

III

profarmacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos

en los que $R_3$ es a) $(CH_2)_2$-$CF_3$ b) $(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$ d) -C≡C $CH_3$ e) C≡C-Cl o f) $CF_3$

$R_{10}$ es O-alquil ($C_1$ $C_2$) het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) 2-piridinilo, b) 3 piridinilo c) 4 piridinilo d) 2-metil 3-piridinilo y e) pirazinilo Preferiblemente proporciona un compuesto de Fórmula III y sales farmaceuticamente aceptables del mismo como los siguientes un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es -C≡C $CH_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(4-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es O-$CH_2$ (2-piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -O $CH_2$-(3 piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es O-$CH_2$ (2 metil 3 piridinilo) un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $(CH_2)_2$ $CF_3$ y $R_{10}$ es O-$CH_2$-(2 piridinilo), y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$ (2 metil-3-piridinilo)

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II




II

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos en los que $R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$) b) $CH_2$-CH=$CH_2$, o c) -fenilo

$R_2$ es -OH,

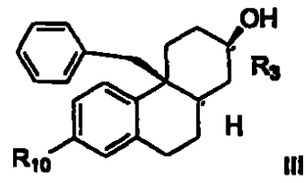
$R_3$ es a) alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) -C≡C-$CH_3$ c) C≡C-Cl d) C≡C-$CF_3$, e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$ $C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$

$R_{10}$ es a) -O-Z C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$ $C_2$)]$_2$ b) -O-Z C(O)-$NR_{12}R_{13}$ o c) O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, 2) pirimidinilo 3) pirazinilo 4) morfolinilo 5) pirrolidinilo, 6) imidazolilo y 7) oxadiazolilo

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) H, o b) -alquilo ($C_1$-$C_2$) o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar pirrolidinilo

Z es alquilo ($C_0$-$C_1$)

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula III




III

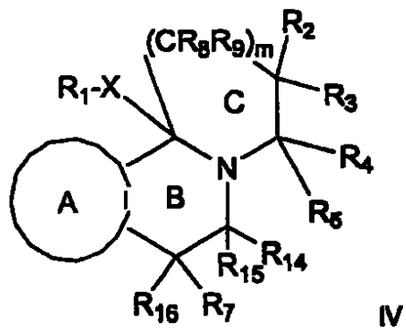
profarmacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos

en los que $R_3$ es a) $(CH_2)_2$-$CF_3$, b) $(CH_2)_2$ $CH_3$ c) -$CH_3$, d) C≡C $CH_3$ e) C≡C-Cl, o f) -$CF_3$

$R_{10}$ es a) -O C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$ $C_2$)]$_2$, b) -O-C(O)-$N(CH_3)_2$ c) O C(O)-(1-pirrolidinilo) o d) O C(O) NH-alquil ($C_0$ $C_3$) het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2-piridinilo 2) 3 piridinilo, 3) 4 piridinilo 4) 2-metil-3 piridinilo, 5) pirazinilo 6) morfolinilo 7) pirrolidinilo, y 8) imidazolilo Preferiblemente, proporciona un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es C≡C-$CH_3$, y $R_{10}$ es O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(1-pirrolidinilo), un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C $CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O) NH-$CH_2$ 2-piridilo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O) NH-$CH_2$-4-piridilo y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C $CH_3$ y $R_{10}$ es O-C(O)-NH-$CH_2$ 3-piridilo, y sales farmacéuticamente aceptables

de los compuestos anteriores

El presente invento proporciona también compuestos de Fórmula IV



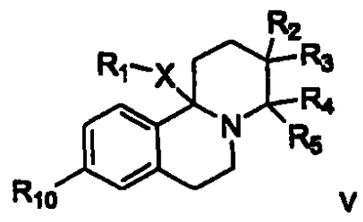

IV

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que las variables son como las anteriormente definidas para la Fórmula I

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula V isómeros de los mismos, profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos

en los que $R_8$ es H $R_9$ es -H del anillo C m es 2 $R_7$ es H, $R_{14}$ es -H $R_{15}$ es H $R_{16}$ es -H y el anillo A es el resto de Fórmula A-1a

Aun más particularmente, el presente invento proporciona compuestos de Fórmula V




V

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que X es $-CH_2-$

$R_1$ es a) alquilo ($C_1$ $C_4$), b) -alquenilo ($C_2$-$C_4$), c) fenilo sustituido con 0 o 1 de lo siguiente OH $NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}$ C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) -CN, Z-het O alquil ($C_1$ $C_3$) C(O) $NR_{12}R_{13}$ $-NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ Z-$NR_{12}$ $SO_2$-$R_{13}$, $NR_{12}$ $SO_2$-het -O C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) y -O $SO_2$ alquilo ($C_1$-$C_4$) d) O fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$ o e) -CH=CH-fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z $NR_{12}R_{13}$ y C(O)$NR_{12}R_{13}$

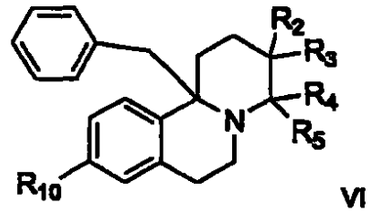
Z es independientemente en cada caso, alquilo ($C_0$-$C_2$)

cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente para formar =O

$R_{10}$ es a) -CH(OH) alquilo ($C_1$-$C_5$) b) -CN, c) OH d) het e) -C(O) alquilo ($C_1$ $C_4$) f) -C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) C(O)-NH Z het h) -O alquil ($C_0$ $C_2$)-het i) O Z C(O)-$NR_{12}R_{13}$, o j) O Z C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente para cada caso a) -H o b) alquilo ($C_1$ $C_4$)

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula VI




VI

isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que $R_2$ es a) C(O)OH, b) -C(O)$OCH_3$, c) -C(O)$OCH_2CH_3$, o d) -$CH_2OH$

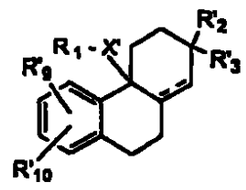
$R_3$ es a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$ b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$ o d) -$CF_3$

cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente para formar =O y

$R_{10}$ es a) OH b) -O-alquil ($C_0$ $C_3$)-fenilo o c) -O-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) 2-piridinilo b) 3 piridilo c) 4-piridilo, d) 2 metil-3-piridilo, y e) pirazinilo

El presente invento proporciona también

compuestos de Fórmula VII



VII

e isomeros de los mismos

en los que - - es un enlace opcional

X es $-CH_2$

$R_1$ es fenilo sustituido con 0 1 ó 2 $R'_x$

$R_2$ es -OH

$R'_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $R'_y$, o b) alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $R'_y$

$R_y$ es $CF_3$

o $R_2$ y $R'_3$ son considerados conjuntamente para formar =O

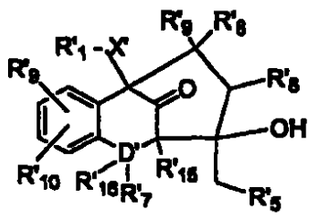
$R_9$ es H

$R_{10}$ es a) -halo, b) C(O)OH c) C(O)O-alquilo ($C_1$ $C_6$) d) -C(O) $NR_{12}R_{13}$ e) -CN f) OH o g) -O-alquilo ($C_1$-$C_3$)

$R_x$ es a) -halo, b) OH, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -CN, e) $-CF_3$ f) -alquil ($C_0$-$C_6$) $NR_{12}R'_{13}$, g) $-C(O)-NR_{12}R'_{13}$, h) $NR'_{12}-SO_2R_{13}$, i) $NR_{12}C(O)-R_{13}$, j) $SO_2R_{12}$ o k) $-SO_2-NR'_{12}R_{13}$

cada uno de $R'_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente para cada caso a) H o b) alquilo ($C_1$-$C_6$)

El presente invento proporciona también compuestos de Fórmula VIII



VIII

e isómeros de los mismos

en los que D es C

X es $CH_2$

$R_1$ es fenilo sustituido con de 0 a 2 $R'_x$,

$R_5$ $R'_7$ $R_8$, $R_9$ $R_{15}$ y $R_{16}$ son independientemente para cada caso a) H b) O-alquilo ($C_1$ $C_6$) c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) o d) halo

$R'_{10}$ es a) halo b) CN c) -OH, d) -C(O) $NR_{12}R'_{13}$, e) -C(O)-$NR_{12}$-Z' het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R_x$, f) C(O) $NR_{12}$-Z arilo en el que arilo está sustituido con 0 ó 1 $R_x$ g) -O-alquil ($C_0$ $C_6$)-het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R_x$ o h) O alquil ($C_0$-$C_6$)-arilo en el que arilo está sustituido con 0 ó 1 $R_x$

Z es a) alquilo ($C_0$-$C_6$) b) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), o c) -alquinilo ($C_2$-$C_6$)

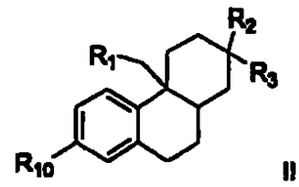
$R_x$ es a) halo b) OH c) -alquilo ($C_1$ $C_6$) d) -CN e) $-CF_3$ f) alquil ($C_0$-$C_6$) $NR_{12}R_{13}$ g) C(O) $NR_{12}R_{13}$ h) -$NR'_{12}$-$SO_2R_{13}$, i) -$NR_{12}$-C(O)-$R_{13}$, j) $SO_2R_{12}$ o k) $SO_2$ $NR_{12}R_{13}$

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso a) -H o b) alquilo ($C_1$ $C_6$)

arilo es fenilo

het es un anillo de 5 6 ó 7 miembros, saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxígeno y azufre Más particularmente el presente invento proporciona el compuesto 1(R)-bencil-6 metoxi-1 (S) (3-oxo butil) 3 4 dihidro-1H-naftalen-2-ona

Además el presente invento proporciona un compuesto de Fórmula II




II

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco

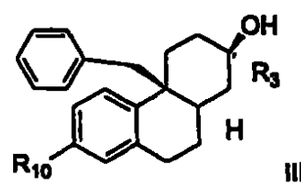
en los que $R_1$ es fenilo

$R_2$ es OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$ c) C≡C-Cl d) C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$ $C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es OH CN, -C(O)OH, o -C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$)

Más particularmente el presente invento proporciona un compuesto de Fórmula III




III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco,

en los que $R_3$ es a) $(CH_2)_2$ $CF_3$ b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$ d) -C≡C $CH_3$ e) C≡C Cl o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es como se definió inmediatamente antes Muy particularmente proporciona un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto de Formula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -CN, o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es COOH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es -COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$ $CF_3$ y $R_{10}$ es OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -COOH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es OH

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CH_3$ y $R_{10}$ es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $CH_3$ y $R_{10}$ es COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $CF_3$ y $R_{10}$ es OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es -CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es -COOH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

El presente invento proporciona métodos para tratar la obesidad en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Más particularmente, el presente invento proporciona dichos métodos en que el animal mamífero es un hombre o una mujer

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Formula I un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la obesidad que comprenden una cantidad, para tratar la obesidad de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco,

un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista $\beta_3$, un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un antagonista de NPY y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente proporciona dichas composiciones en que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

Además el presente invento proporciona métodos para tratar la obesidad que comprenden administrar a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad de un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco,

un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta_3$ un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un antagonista de NPY y

en los que las cantidades de los compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapeutico Más particularmente, proporciona dichos métodos en los que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

El presente invento proporciona también conjuntos que comprenden

a) un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria

b) un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista $\beta_3$ un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un antagonista de NPY y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria y

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en los que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

Además el presente invento proporciona métodos para inducir una pérdida de peso en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para inducir una pérdida

de peso que comprenden una cantidad, para conseguir una pérdida de peso de un compuesto de Formula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profarmaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

Otro aspecto del presente invento proporciona métodos para tratar la diabetes en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la diabetes que comprenden una cantidad para tratar la diabetes de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

Además el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco,

un segundo compuesto segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa, un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa insulina troglitazona sulfonilureas, glipizida gliburida o clorpropamida y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente el presente invento proporciona dichas composiciones farmacéuticas de combinación en que el inhibidor de aldosa reductasa es ácido 1 ftalazinaacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3 [(5-trifluorometil-2-benzotiazolil)metil]-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

El presente invento proporciona también métodos para tratar la diabetes que comprenden administrar a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento

una cantidad de un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o

profármaco

un segundo compuesto segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa insulina troglitazona sulfonilureas glipizida gliburida o clorpropamida y

en los que las cantidades de los compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

En otro aspecto, el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas de combinación que comprenden

cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco y

un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide un fármaco colinomimético un fármaco antiparkinsoniano un fármaco ansiolitico un fármaco antidepresivo y un fármaco antisicótico, y

un vehiculo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente proporciona dichas composiciones en que el fármaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L-dopa, bromocriptina y selegilina Más particularmente proporciona dichas composiciones en que el fármaco ansiolítico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina, valium y librium Más particularmente proporciona dichas composiciones en que el fármaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina Más particularmente proporciona dichas composiciones en que el fármaco antisicótico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

El presente invento proporciona también conjuntos que comprenden

a) un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de Fórmula I un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria

b) un segundo compuesto, segundo compuesto que es seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide un fármaco colinomimético un fármaco antiparkinsoniano, un fármaco ansiolitico un fármaco antidepresivo y un fármaco antisicótico y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria y

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en los que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efe to terapéutico Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el fármaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L-dopa bromocriptina y selegilina Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el fármaco ansiolítico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina valium y librium Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el fármaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el fármaco antisicótico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar la ansiedad en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la ansiedad que comprenden una cantidad para tratar la ansiedad de un compuesto de Fórmula I un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar la depresión en un animal mamífero, que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la depresion que comprenden una cantidad, para tratar la depresión, de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto, el presente invento proporciona métodos para tratar la neurodegeneración en un animal mamífero, que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula

I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la neurodegeneración que comprenden una cantidad, para tratar la neurodegeneración de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otros aspectos el presente invento proporciona los métodos siguientes metodos para afectar a la actividad del receptor glucocorticoide que comprenden administrar a un animal mamífero que lo necesite una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco métodos para modular un proceso mediado por el receptor glucocorticoide que comprenden administrar a un animal mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco métodos para tratar a un animal mamifero que requiere una terapia relativa al receptor glucocorticoide, que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto modulador del receptor glucocorticoide de Fórmula I un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

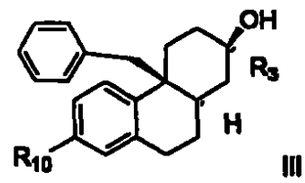
En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Más particularmente proporciona dichos métodos en que el animal mamífero es un hombre o una mujer

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que comprenden una cantidad, para tratar la inflamación de un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable

de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehículo farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero que comprenden administrar a dicho animal mamífero unas cantidades terapéuticamente eficaces de un modulador del receptor glucocorticoide y de un agonista del receptor glucocorticoide Más particularmente proporciona dichos métodos que comprenden además reducir los indeseables efectos secundarios de dicho tratamiento Además proporciona dichos métodos en que la enfermedad inflamatoria es seleccionada del grupo que consiste en artritis asma rinitis e inmunomodulación Más particularmente proporciona dichos métodos en que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Además más particularmente proporciona dichos métodos en que el agonista del receptor glucocorticoide es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prednisona prednilideno prednisolona, cortisona dexametasona e hidrocortisona

El presente invento proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Formula III




III

en que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2\,CF_3$ b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$ e) $C\equiv C\,Cl$, o f) $-CF_3$ y $R_{10}$ es $-O-CH_2$-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo

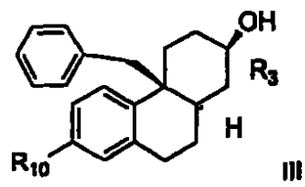
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-A




III-A

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de la ambiental a 200°C y luego con un compuesto de Fórmula $R_{10}X_1$ en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente y $X_1$ es halo mesilato o tosilato Más particularmente, proporciona este procedimiento en el que la base es NaH, t-butóxido o $Et_3N$, y el disolvente es DMF o THF

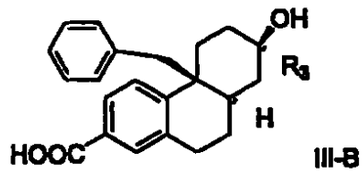
El presente invento proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $(CH_2)_2$-$CF_3$, b) $(CH_2)_2$-$CH_3$ c) $CH_3$ d) -C≡C $CH_3$ e) C≡C Cl o f) $CF_3$ $R_{10}$ es C(O)-NH Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo b) pirimidinilo c) pirazinilo d) morfolinilo y e) oxadiazolilo, y Z es alquilo ($C_0$ $C_1$)

que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III B

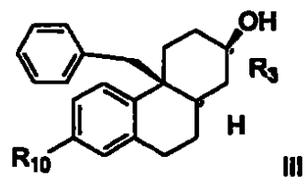



III-B

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con un reactivo de copulación y un compuesto de fórmula $NH_2$-Z-het o una sal del mismo siendo Z y het como se definieron anteriormente, en un disolvente aprótico a una temperatura de 0°C a 100°C Más particularmente proporciona este procedimiento en el que el reactivo de copulación es seleccionado del grupo que consiste en 1 (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt)

Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar

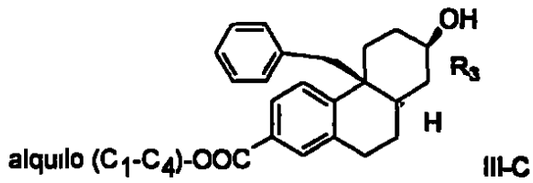
un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $(CH_2)_2\ CF_3$, b) $(CH_2)_2$-$CH_3$, c) -$CH_3$ d) C≡C-$CH_3$, e) C≡C-Cl o f) -$CF_3$ $R_{10}$ es C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo b) pirimidinilo, c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo, y Z es -alquilo ($C_0$-$C_1$),

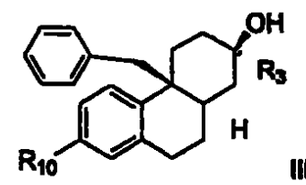
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III C




III-C

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente con un compuesto de trialquil ($C_1$ $C_4$)-aluminio y un compuesto de fórmula $NH_2$ Z-het, en el que -Z y het son como se definieron anteriormente, en un disolvente a una temperatura de 0°C a 40°C Más particularmente proporciona este procedimiento en el que el compuesto de trialquil ($C_1$-$C_4$) aluminio es $Al(CH_3)_3$ y el disolvente es cloruro de metileno

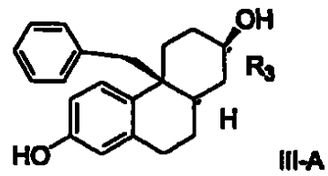
Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C\ CH_3$ e) $C\equiv C$ Cl o f) $CF_3$ y $R_{10}$ es a) O-C(O)-N$(CH_3)_2$ b) -O-C(O) (1 pirrolidinilo) o c) O C(O)-NH alquil ($C_0$ $C_3$) het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2 piridinilo 2) 3-piridinilo 3) 4-piridinilo 4) 2-metil 3-piridinilo 5) pirazinilo 6) morfolinilo 7) pirrolidinilo y 8) imidazolilo

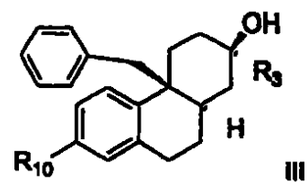
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-A




III-A

en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, con fosgeno o trifosgeno en un disolvente aprótico y luego con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N$H(CH_3)_2$, 1-pirrolidinilo y $NH_2$-alquil ($C_0$ $C_3$)-het en el que het es como se definió anteriormente a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental Más particularmente proporciona este procedimiento en el que el disolvente es tolueno

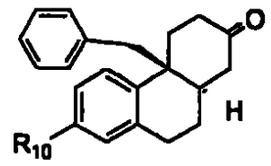
Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $-(CH_2)_2-CF_3$ b) $(CH_2)_2-CH_3$ c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C\ CH_3$ e) $-C\equiv C$-Cl o f) $-CF_3$, y $R_{10}$ es -O-alquil ($C_1$-$C_2$)-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo,

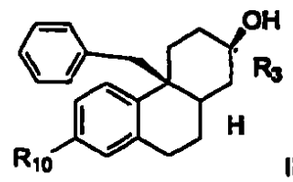
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III-D



III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente con un $R_3$ metal seleccionado del grupo que consiste en $R_3Li$, $R_3MgBr$ y $R_3MgCl$ en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, en un disolvente aprótico a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

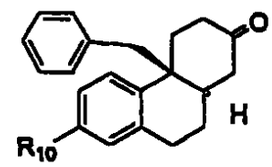
Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Formula III



III

en el que $R_3$ es $CF_3$ y $R_{10}$ es O alquil ($C_1$-$C_2$)-het en el que het es piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo

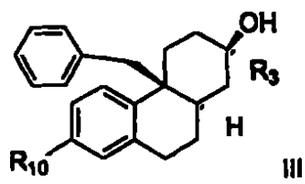
que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III D



III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente con trimetilsilil-$CF_3$ en presencia de fluoruro de terc-butilamonio o fluoruro de cesio en un disolvente prótico y b) hidrolizar el producto intermedio resultante con fluoruro de terc-butilamonio o ácido clorhídrico

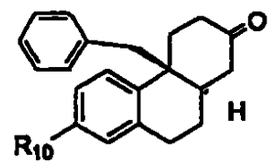
El presente invento proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III




III

en el que $R_3$ es a) $(CH_2)_2$-$CF_3$ b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) $CH_3$ d) C≡C-$CH_3$ e) C≡C Cl o f) $CF_3$ $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo b) pirimidinilo c) pirazinilo d) morfolinilo y e) oxadiazolilo y Z es independientemente para cada caso alquilo ($C_0$ $C_2$)

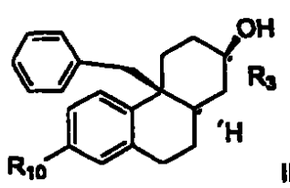
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III D




III-D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente con un $R_3$ metal seleccionado del grupo que consiste en $R_3Li$ $R_3MgBr$ y $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es como se definió anteriormente, en un disolvente aprótico a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

Finalmente el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III

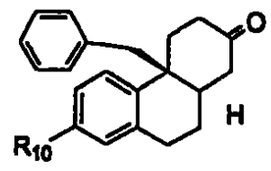



III

en el que $R_3$ es a) -$(CH_2)_2$-$CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$, d) -C≡C-$CH_3$ e) C≡C Cl o f) -$CF_3$, $R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo c) pirazinilo d) morfolinilo, y e) oxadiazolilo y Z es independientemente para cada

caso alquilo ($C_0$ $C_2$),

que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III D



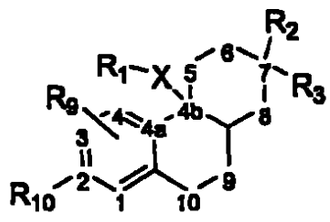
III D

en el que $R_{10}$ es como se definió anteriormente con trimetilsilil $CF_3$ en presencia de fluoruro de terc-butilamonio o fluoruro de cesio en un disolvente protico y b) hidrolizar el producto intermedio resultante con fluoruro de terc butilamonio o ácido clorhídrico

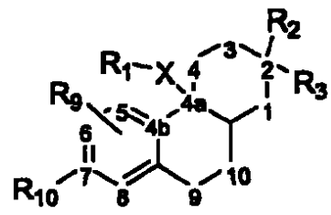
## DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos del presente invento son nombrados de acuerdo con el sistema de nomenclatura de IUPAC o CAS

En un modo de nombrar los compuestos del presente invento los átomos de carbono del anillo pueden ser numerados de la manera mostrada en la estructura simplificada siguiente



Alternativamente, en otro modo de nombrar los compuestos del presente invento los átomos de carbono del anillo pueden ser numerados de la manera mostrada en la estructura simplificada siguiente



El contenido de atomos de carbono de diferentes restos hidrocarbonados es indicado mediante un sufijo que designa los numeros mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto es decir, el sufijo $C_i$ $C_j$ indica un resto con un numero de atomos de carbono que va del numero entero "i al numero entero j inclusive De este modo por ejemplo alquilo $C_1$-$C_3$ se refiere a un alquilo de uno a tres átomos de carbono inclusive o metilo etilo propilo e isopropilo y todas las formas isómeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Son ejemplos de un alquilo de uno a nueve átomos de carbono inclusive metilo etilo propilo butilo, pentilo hexilo heptilo octilo y nonilo y todas las formas isomeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Son ejemplos de un alquenilo de dos a cinco átomos de carbono inclusive etenilo propenilo butenilo pentenilo y todas las formas isómeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Son ejemplos de un alquinilo de dos a cinco átomos de carbono inclusive etinilo propinilo butinilo pentinilo, y todas las formas isómeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

Los términos "cicloalquilo" "cicloalquenilo y cicloalquinilo se refieren a formas cíclicas de alquilo alquenilo y alquinilo respectivamente Ciclopropilo ciclobutilo ciclopentilo ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo son grupos cicloalquilo ($C_3$ $C_8$) ejemplares

El término halo" incluye cloro, bromo, yodo y fluoro

El término arilo" se refiere a un anillo aromático de seis miembros opcionalmente sustituido incluyendo anillos poliaromáticos Los ejemplos de arilo incluyen fenilo naftilo y bifenilo

El término het se refiere a un anillo heterocíclico de 5 6 ó 7 miembros, saturado parcialmente saturado o insaturado y opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos

heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro anillo heterocíclico y el átomo de nitrógeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N óxido y sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientes

En los parrafos siguientes se describen anillos ejemplares para las descripciones anulares genéricas aquí contenidas

Furilo tienilo 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo pirrolilo 2-pirrolinilo 3-pirrolinilo pirrolidinilo 1 3 dioxolanilo oxazolilo tiazolilo, imidazolilo 2H imidazolilo 2 imidazolinilo imidazolidinilo pirazolilo 2 pirazolinilo pirazolidinilo isoxazolilo isotiazolilo 1 2 ditiolilo 1 3 ditiolilo 3H 1 2-oxatiolilo 1 2 3 oxadiazolilo 1 2 4-oxadiazolilo 1 2 5 oxadiazolilo 1 3 4-oxadiazolilo 1 2 3 triazolilo 1 2 4-triazolilo 1 3 4 tiadiazolilo 1 2,3 4 oxatriazolilo 1 2 3 5-oxatriazolilo 3H-1 2 3-dioxazolilo 1 2 4 dioxazolilo 1 3 2 dioxazolilo 1 3 4-dioxazolilo, 5H-1 2 5-oxatiazolilo y 1 3 oxatiolilo son anillos ejemplares de cinco miembros

2H-piranilo 4H piranilo piridinilo piperidinilo 1 2-dioxinilo 1 3-dioxinilo 1 4-dioxanilo morfolinilo 1 4 ditianilo tiomorfolinilo piridazinilo pirimidinilo pirazinilo piperazinilo 1 3 5 triazinilo 1 2,4 triazinilo 1 2 3-triazinilo 1 3 5-tritianilo 4H 1 2 oxazinilo 2H-1 3 oxazinilo 6H-1,3 oxazinilo 6H 1 2-oxazinilo 1 4 oxazinilo, 2H 1 2 oxazinilo 4H 1 4 oxazinilo 1,2,5-oxatiazinilo 1 4 oxazinilo, o isoxazinilo, p-isoxazinilo 1 2 5 oxatiazinilo 1 2 6-oxatiazinilo, 1 4 2-oxadiazinilo y 1 3 5 2 oxadiazinilo son anillos ejemplares de seis miembros

Azepinilo oxepinilo tiepinilo y 1,2,4 diazepinilo son anillos ejemplares de siete miembros

Ciclooctilo ciclooctenilo y ciclooctadienilo son anillos ejemplares de ocho miembros

Indolizinilo indolilo isoindolilo 3H indolilo 1H-isoindolilo indolinilo ciclopenta(b)piridinilo pirano(3,4-b)pirrolilo, benzofurilo, isobenzofurilo benzo(b)-tienilo benzo(c)tienilo 1H-indazolilo, indoxazinilo, benzoxazolilo antranililo, benzimidazolilo benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo cinnolinilo ftalazinilo quinazolinilo, quinoxalinilo 1,8-naftiridinilo pteridinilo, indenilo isoindenilo naftilo tetralinilo decalinilo 2H-1 benzopiranilo, pirido(3 4-b)-piridinilo pirido(3 2 b)-piridinilo pirido(4 3-b)-piridinilo 2H 1 3-benzoxazinilo 2H 1 4-benzoxazinilo 1H 2 3-benzoxazinilo 4H-3 1-benzoxazinilo, 2H-1 2 benzoxazinilo y 4H-1 4-benzoxazinilo son anillos bicíclicos ejemplares que consisten en combinaciones de dos anillos fusionados de cinco o seis miembros, parcialmente saturados

totalmente saturados o totalmente insaturados, considerados independientemente que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno azufre y oxígeno

Como se usa aquí con la expresión animales mamíferos" se quiere hacer referencia a todos los animales mamíferos incluyendo por ejemplo primates tales como seres humanos y monos Conejos, perros gatos ganado vacuno cabras ganado ovino y caballos son ejemplos de otros animales mamíferos aquí incluidos

Como se usa aqui el término tratar o tratamiento' incluye los tratamientos preventivo (por ejemplo profiláctico) y paliativo

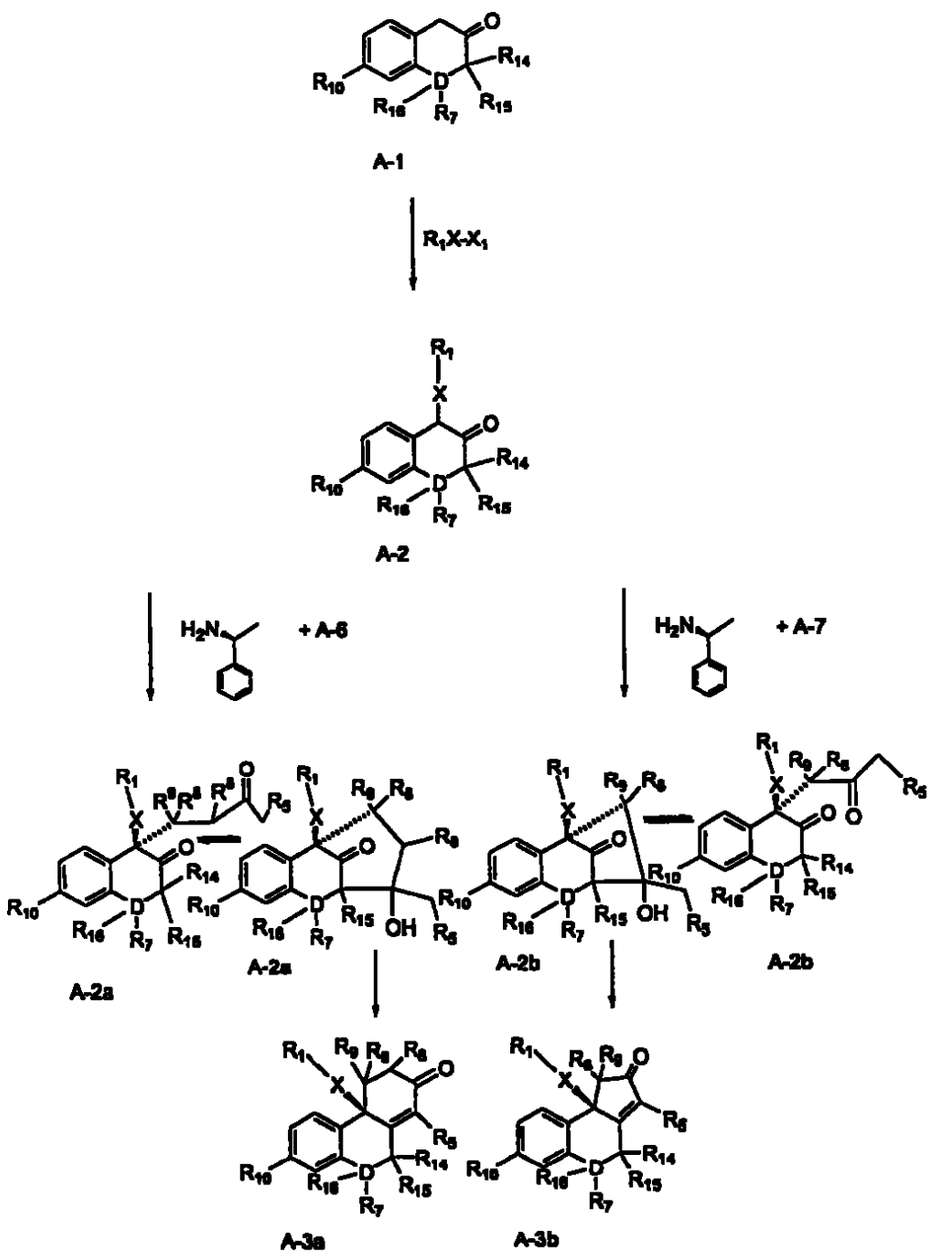
Por "farmacéuticamente aceptable se quiere significar que el vehículo, el agente diluyente el excipiente y/o la sal deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser deletéreos para el receptor de ésta

El término profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de farmacos que tras la administración, liberan el fármaco *in vivo* por medio de algun proceso quimico o fisiológico (por ejemplo un profármaco que es llevado al pH fisiológico o es sometido a una acción enzimática se convierte en la forma "fármaco deseada) Los profármacos ejemplares que, tras una escisión liberan el correspondiente ácido libre y los restos de los compuestos de Fórmula I que forman ésteres hidrolizables, incluyen pero no se limitan a, los que tienen un grupo carboxilo cuyo hidrógeno libre está sustituido por alquilo ($C_1$ $C_4$) alcanoil ($C_2$-$C_7$) oximetilo 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono 1 (alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1 metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono N (alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono 1 [N-(alcoxicarbonil)amino]etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono 3-ftalidilo, 4 crotonolactonilo gamma butirolacton-4-ilo di N N-alquil ($C_1$-$C_2$) amino-alquilo ($C_2$-$C_3$) (tal como *β*-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo ($C_1$-$C_2$) N N-dialquil ($C_1$-$C_2$)-carbamoil--alquilo ($C_1$ $C_2$) y piperidino , pirrolidino- y morfolino-alquilo ($C_2$-$C_3$)

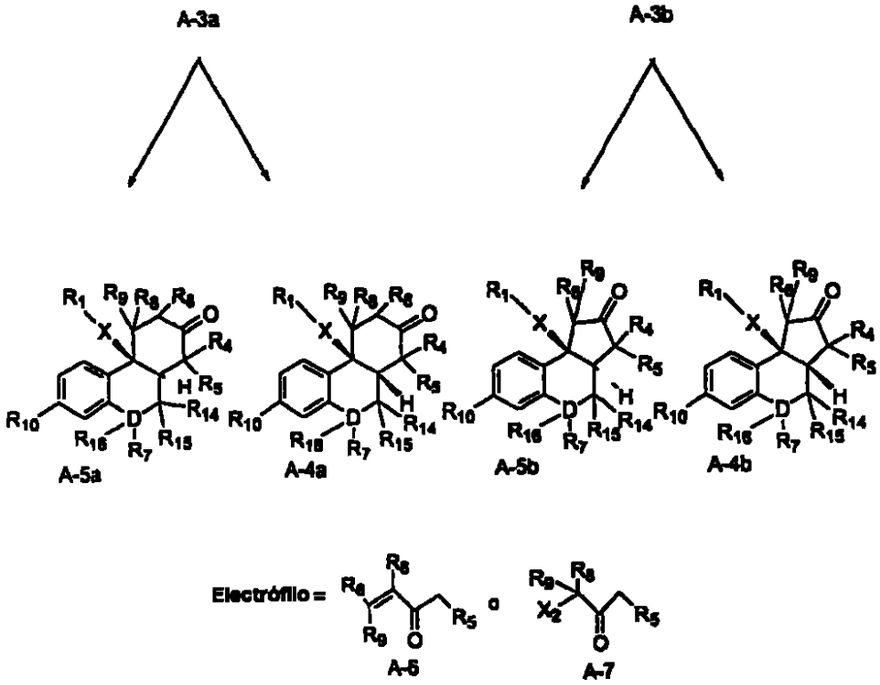
Los compuestos de Fórmula I del presente invento se preparan del modo descrito en los Esquemas Preparaciones y Ejemplos siguientes o se preparan mediante métodos análogos a los anteriores, que son muy conocidos y fácilmente asequibles a la luz de esta descripción por quien tiene una experiencia normal En cada uno de los esquemas los grupos R (por ejemplo, $R_1$, $R_2$ etc ) corresponden a

los indicados en el Sumario anterior Además la variable n se define como un valor de 0 a 6 Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que otras funciones aquí descritas en las posiciones indicadas de los compuestos de Fórmula I también comprenden posibles sustituyentes para las posiciones análogas de las estructuras presentes en los Esquemas

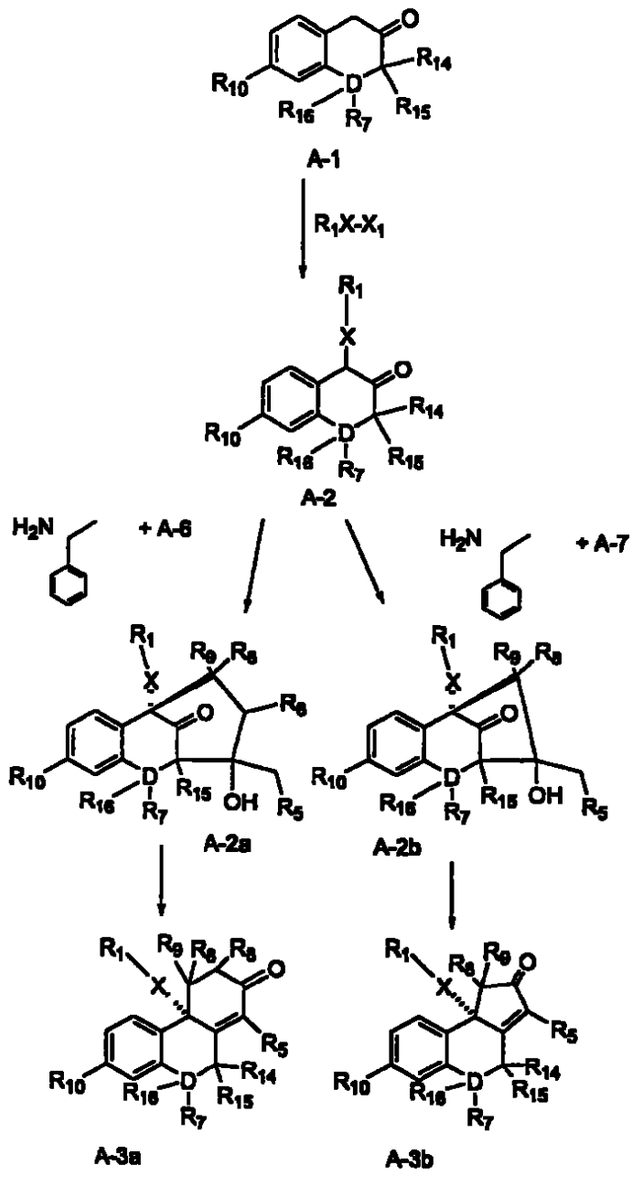
Esquema A-1



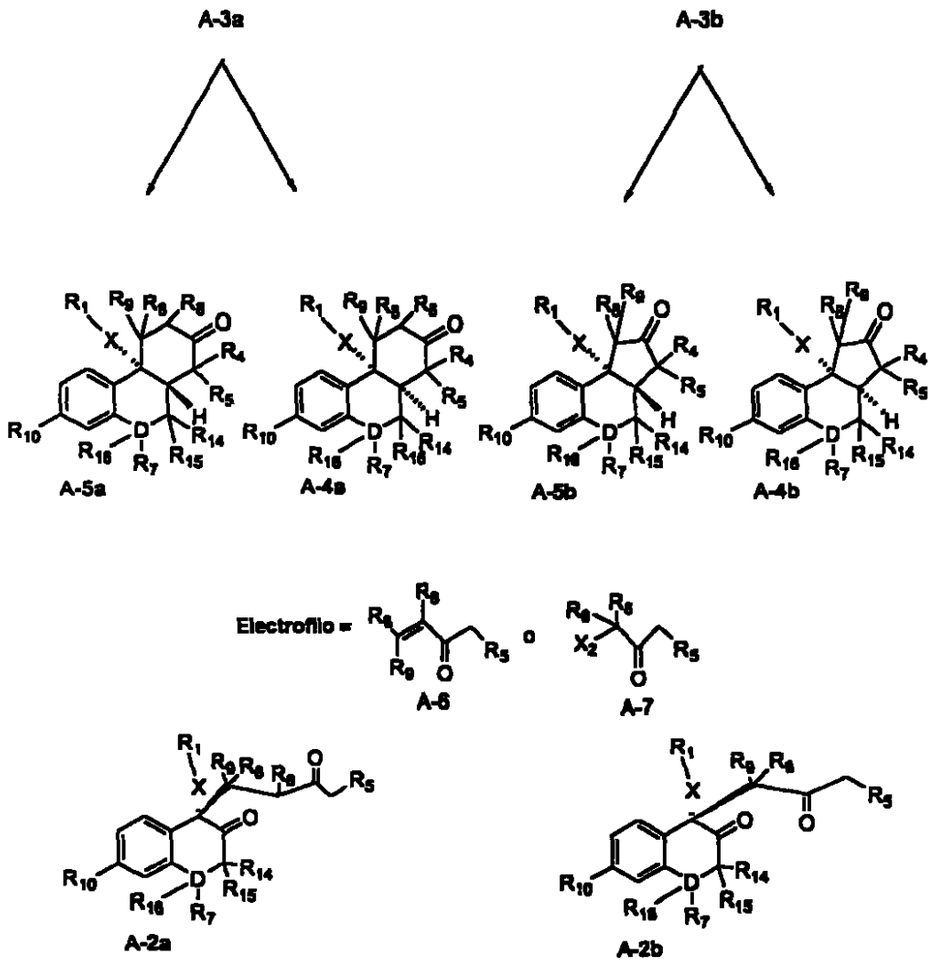
Esquema A-1 (continuación)



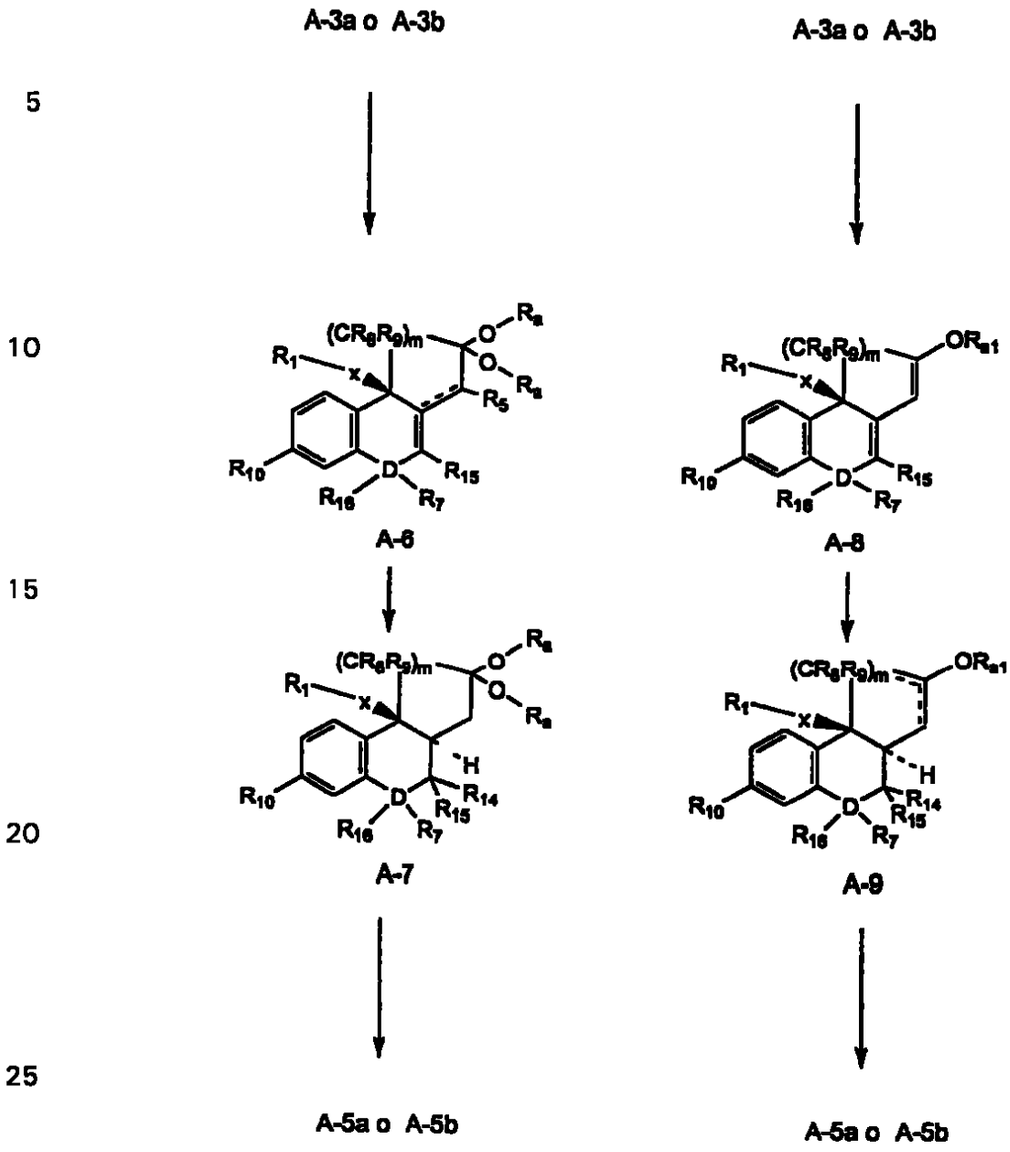
Esquema A-2



Esquema A-2 (continuación)



Esquema A 3



**Esquemas A-1 A-2 y A-3**

El compuesto de Fórmula A-1 (preparado del modo descrito en Org Syn 1 971 51 109 112) (en el que D es metileno, carbono sustituido, oxigeno azufre o nitrógeno opcionalmente protegido $R_{10}$ es halógeno hidrógeno éter metílico o eter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior) es hecho reaccionar con una base que contiene nitrógeno tal como pirrolidina piperidina o morfolina, a una temperatura de reflujo en un disolvente aprótico tal como tolueno benceno, diclorometano o dioxano y luego es hecho reaccionar con el agente alquilante de fórmula $R_1X$ $X_1$ en el que $R_1X$ es una cadena alquílica ($C_2$-$C_4$) lineal o un grupo isopropilo t-butilo o bencilo, o es como se describió en el Sumario anterior y $X_1$ es un grupo lábil (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A Capitulo 5 6, para los ejemplos) en dioxano metanol etanol isopropanol DMF DMSO o THF para obtener el compuesto de Fórmula A-2 Los agentes alquilantes típicos son haluros primarios secundarios bencílicos o alílicos y, preferiblemente son bromuros de alquilo o yoduros de alquilo

Alternativamente el compuesto de Fórmula A-1 es convertido en su anión con una base fuerte tal como hidruro sódico, metóxido sódico diisopropilamiduro de litio bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro potásico t-butóxido potasico u otros en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) Esta reacción es llevada a cabo a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental, dependiendo de la naturaleza de la base usada El anión resultante es alquilado con el apropiado agente alquilante de fórmula $R_1X$-$X_1$ como el definido previamente para obtener el compuesto de Fórmula A-2

Alternativamente el compuesto de Fórmula A-1 es hecho reaccionar con $R_1X$ CHO y una base tal como pirrolidina, o un ácido, tal como ácido acético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como tolueno benceno metanol o etanol El producto intermedio así obtenido es luego hidrogenado utilizando un catalizador de paladio sobre carbono u otros diferentes reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre oxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York EE UU 1 985, Herbert O House en Modern Synthetic Reactions Capítulo 1 páginas 1-45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3 páginas 111-145) para obtener el compuesto de Fórmula A-2 Alternativamente, el producto intermedio es hecho

reaccionar con un reactivo metálico reductor, tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periódica) o alcalinotérreo (grupo IIA de la tabla periódica) incluyendo Li Na y Ca y una amina tal como $NH_3$ o etilendiamina, en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula A-2

El compuesto de Fórmula A 2 es hecho reaccionar con (R)-(+)-$\alpha$ metilbencilamina (como se muestra en el Esquema A-2) o (S)-(-) $\alpha$-metilbencilamina (como se muestra en el Esquema A-1) y un electrófilo de fórmula A-6 (para formar un anillo de 6 miembros) o un electrófilo de fórmula A-7 (para formar un anillo de 5 miembros) en los que $R_5$ $R_8$ y $R_9$ son como se definieron anteriormente en el Sumario y $X_2$ es un grupo lábil que es típicamente un halógeno tal como bromuro (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A Capítulo 5 6 para los ejemplos) en un disolvente aprótico tal como tolueno para obtener los productos intermedios con sustitución C2 S o C2 R de fórmula A 2a (que formarán un anillo de seis miembros) y de fórmula A 2b (que formarán un anillo de cinco miembros) como se muestra en los Esquemas A 1 y A 2 Como se ilustra en los esquemas estos productos intermedios de fórmulas A-2a y A-2b pueden ser de anillo cerrado o anillo abierto

Alternativamente el compuesto de Fórmula A-2 es hecho reaccionar con un electrófilo de fórmula A-6 (para formar un anillo de 6 miembros) o con un electrófilo de fórmula A 7 (para formar un anillo de 5 miembros) y una base tal como metóxido sodico o KOH en un disolvente tal como metanol, para obtener una mezcla racémica de los productos intermedios de fórmula A-2a de los Esquemas A-1 y A-2 (que formarán un anillo de seis miembros) o para obtener una mezcla racémica de los productos intermedios de fórmula A 2b de los Esquemas A-1 y A-2 (que formarán un anillo de cinco miembros) Esta reacción puede también proporcionar directamente una mezcla racémica de los productos A-3a de los Esquemas A 1 y A 2 (que tienen un anillo de seis miembros) o proporcionar directamente una mezcla racémica de los productos A-3b de los Esquemas A-1 y A-2 (que tienen un anillo de cinco miembros) mezclas que pueden ser resueltas mediante cromatografía líquida quiral de alta eficacia (HPLC quiral del inglés, chiral high performance liquid chromatography) o mediante otros métodos bibliográficos

El producto intermedio resultante de fórmula A-2a o A 2b es hecho reaccionar con una base tal como metóxido sódico o KOH, en un disolvente tal como metanol o es hecho reaccionar con un ácido tal como ácido p-toluenosulfóni-

ro en un disolvente tal como tolueno, para obtener el compuesto de Fórmula A-3a o A 3b respectivamente en los que las variables son como se definieron en el Sumario anterior y $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior

Alternativamente los compuestos de Fórmula A-3a o A-3b se preparan a partir del compuesto de Fórmula A-2a o A-2b, respectivamente, mediante otros métodos de formación anular divulgados, algunos de los cuales son descritos por M E Jung en *Tetrahedron*, 1 976 32 páginas 3 31

El compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es, por ejemplo metoxilo es hecho reaccionar con $BBr_3$ o $BCl_3$ y yoduro de tetrabutilamonio o bromuro de dimetilboro en un disolvente aprótico tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Formula A 3a o A-3b en que $R_{10}$ es por ejemplo hidroxilo

Alternativamente el compuesto de Fórmula A 3a o A 3b en que $R_{10}$ es por ejemplo metoxilo es hecho reaccionar con etanotiol sódico en DMF o es hecho reaccionar con metionina en ácido metanosulfónico, para obtener el compuesto de Formula A 3a o A-3b en que $R_{10}$ es por ejemplo, hidroxilo

Además el compuesto de Fórmula A 3a o A-3b en que $R_{10}$ es por ejemplo, hidroxilo puede ser preparado mediante otros métodos bibliográficos como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts, John Wiley and Sons Incorporated (1 991) o como los ilustrados en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 501-527

El compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno eter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior es hidrogenado con un catalizador de paladio sobre carbono u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York, EE UU 1 985, Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1, páginas 1 45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3 páginas 111 145) en una diversidad de disolventes, incluyendo metanol etanol y THF para obtener el compuesto de Fórmula A-4a o A-4b o A-5a o A-5b en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior y los compuestos cis son los productos principales

El compuesto de Fórmula A-3a o A-3b en que $R_{10}$ es hidrógeno éter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un reactivo metálico reductor, tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periodica) o alcalinotérreo (grupo IIA de la tabla periódica), incluyendo Li Na y Ca y una amina, tal como $NH_3$ o etilendiamina en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula A-5a o A-5b o A-4a o A 4b en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior y los compuestos trans son los productos principales

Alternativamente como se muestra en el Esquema A-3 por ejemplo el compuesto de Fórmula A 3a o A 3b del Esquema A-1 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno éter metílico hidroxilo o carboxilo o es como se describió en el Sumario anterior es tratado con un alcohol o diol tal como metanol o etilenglicol, y un ácido fuerte tal como ácido p toluenosulfónico, en un disolvente aprótico tal como tolueno o benceno para formar un producto intermedio cetálico de Fórmula A 6 en que m es uno o dos y $R_a$ es alquilo inferior o los $R_a$ considerados conjuntamente con los dos átomos de oxígeno forman por ejemplo, 1 3-dioxolano, y en que las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente este producto intermedio cetálico puede ser preparado mediante otros métodos bibliográficos tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) El producto intermedio cetálico es hidrogenado usando $Pd(OH)_2$ sobre carbono u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York EE UU 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capítulo 1 páginas 1-45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3 páginas 111-145) en un disolvente tal como tolueno a una presion de $H_2$ de 103 4 kPa a 13 789 5 kPa y una temperatura de la ambiental a 100°C El producto intermedio resultante de Fórmula A 7 es luego hecho reaccionar con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico, en acetona o es hecho reaccionar utilizando diversos métodos bibliográficos tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edición T W Green y P G M Wuts, John Wiley and Sons Incorporated (1 991), para obtener el compuesto de Fórmula A-5a del Esquema A 1 o el compuesto de Fórmula A-5b del Esquema A-1 en que $R_{10}$ es

halógeno hidrógeno, éter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Los estereoisomeros correspondientes de estos compuestos se preparan mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

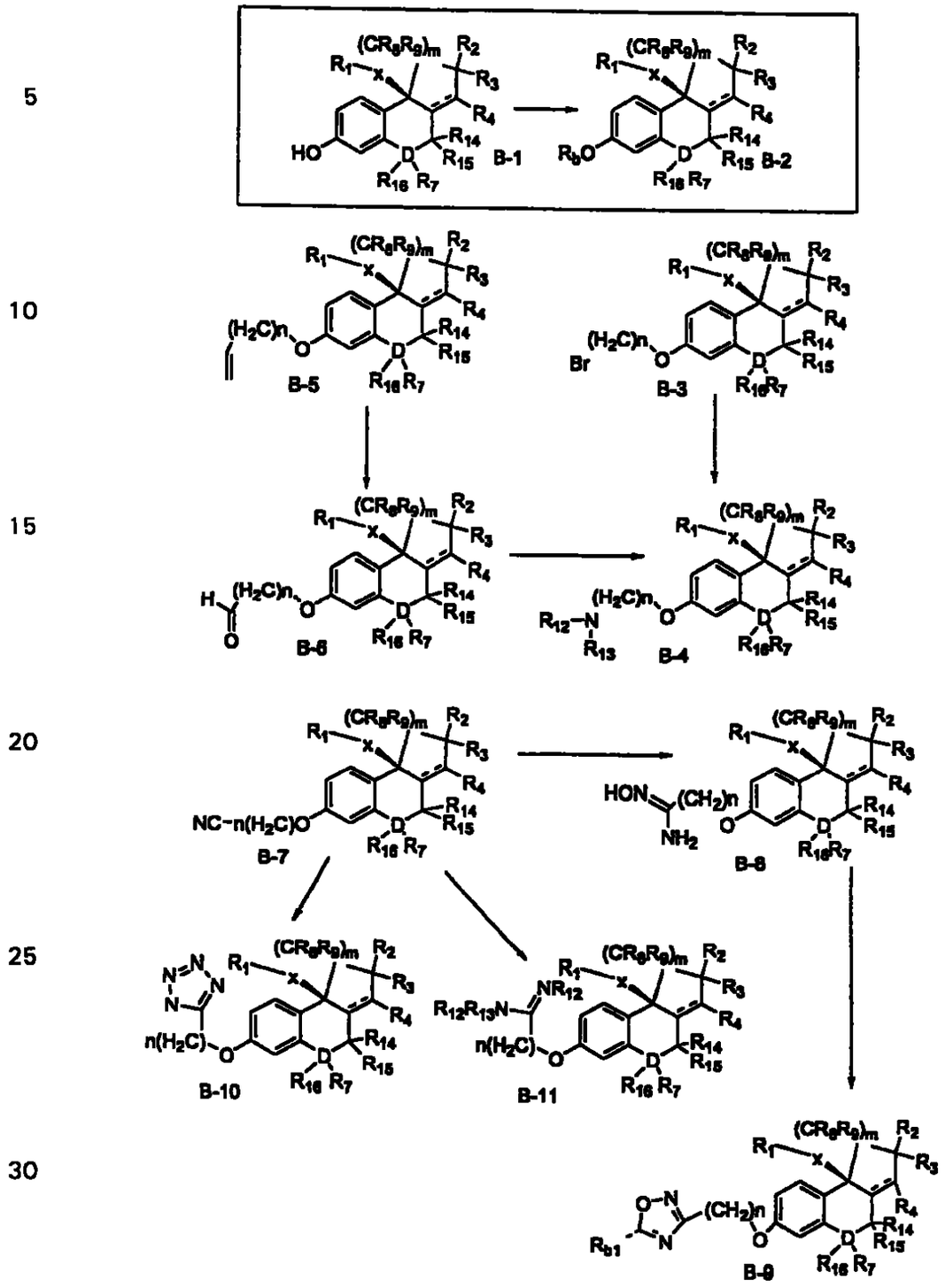
Alternativamente como se muestra en el Esquema A 3, por ejemplo, el compuesto de Fórmula A-3a o A 3b del Esquema A 1 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrogeno éter metilico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior es hecho reaccionar con ortoformiato de trietilo y ácido p toluenosulfónico en etanol o tolueno para formar un producto intermedio de éter enólico, de Fórmula A-8 en que m es uno o dos $R_{a1}$ es etilo u otro alquilo o acilo inferior aciclico o ciclico dependiendo del reactivo usado y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente este producto intermedio de eter enólico puede ser preparado mediante otros métodos bibliográficos tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) El producto intermedio de éter enolico es luego hidrogenado usando Pd sobre $CaCO_3$ u otros reactivos tales como oxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York EE UU 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions Capítulo 1 páginas 1 45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry, Capítulo 3 páginas 111 145) en una diversidad de disolventes que incluyen etanol, metanol y THF, a una presión de $H_2$ de 103 4 kPa a 413 7 kPa El producto intermedio resultante de Fórmula A-9 es luego hecho reaccionar con un ácido tal como HCl acuoso en un disolvente prótico tal como etanol o es hecho reaccionar bajo otras condiciones bibliográficas tales como las descritas en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edición T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) para obtener el compuesto de Fórmula A-5a del Esquema A 1 (que tiene un anillo de seis miembros) o el compuesto de Fórmula A 5b del Esquema A-1 (que tiene un anillo de cinco miembros) en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno éter metílico o hidroxilo o es como se describió en el Sumario anterior, y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Los estereoisómeros correspondientes de estos compuestos se preparan mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

Alternativamente el producto intermedio resultante de Fórmula A 3a o A-3b

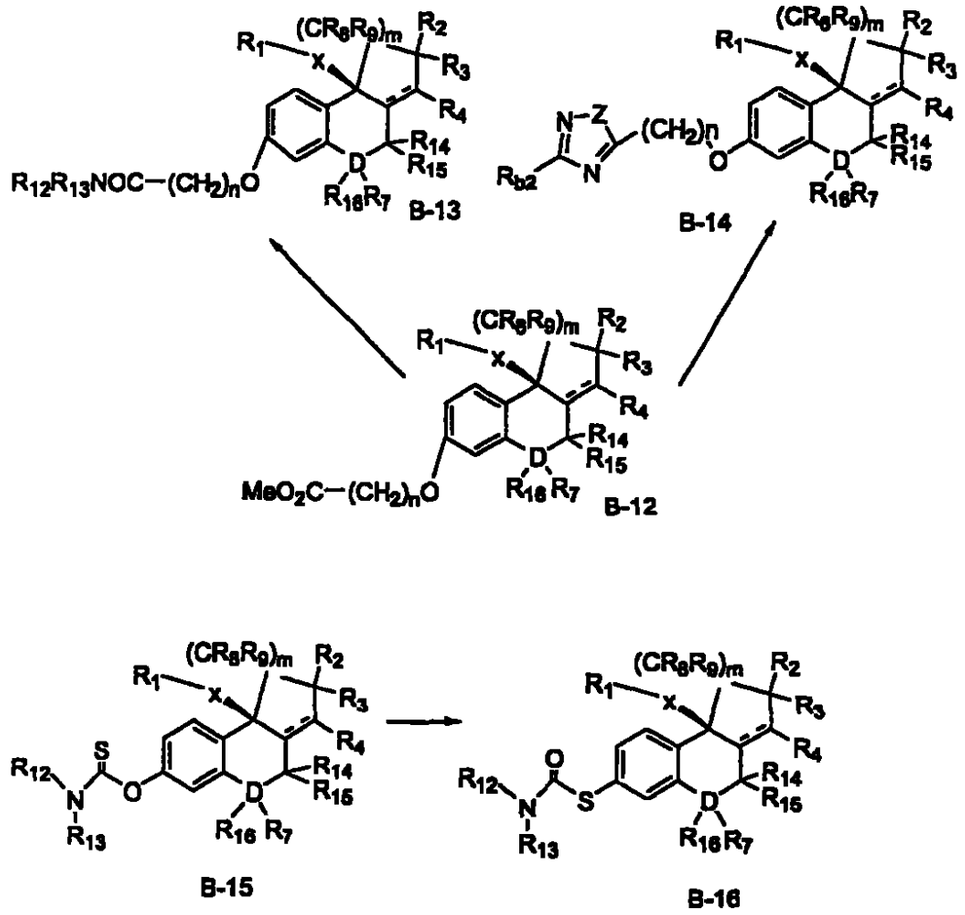
del Esquema A 1 es hidrogenado usando $Pd/BaSO_4$ en un disolvente tal como etanol a una presion de $H_2$ de 103 4 kPa a 1 379 0 kPa para obtener el compuesto de Fórmula A 5a del Esquema A 1 (que tiene un anillo de seis miembros) o el compuesto de Fórmula A 5b del Esquema A-1 (que tiene un anillo de cinco miembros) en que $R_5$ es $COOR_{a2}$ y $R_{a2}$ es por ejemplo alquilo ($C_1$-$C_6$) P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York, EE UU , 1 985 describe otros reactivos que pueden ser usados en las anteriores reacciones de hidrogenación

Alternativamente en los Esquemas A-1 y A 2 los compuestos de Fórmula A-5a o A 5b se preparan a partir de los compuestos de Fórmula A-3a o A-3b respectivamente mediante otros métodos de reducción divulgados algunos de los cuales son descritos por P Jankowski S Marczak y J Wicha en *Tetrahedron* 1 998 12 071-12 150

Esquema B



Esquema B (continuación)



**Esquema B**

El compuesto de Fórmula B-1 que se obtiene del modo descrito en el Esquema A-1 y el Esquema H, es hecho reaccionar con una base tal como NaH t butóxido o $Et_3N$ en un disolvente aprótico tal como DMF o $CH_3CN$ a una temperatura que esté entre la temperatura ambiental y 200°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado y es hecho luego reaccionar con un agente alquilante de Formula $R_b X_1$ en que $X_1$ es un grupo lábil para obtener el compuesto de Fórmula B 2 en que $R_b$ es por ejemplo alquilo o alquil-heterociclo y es adicionalmente ilustrado por una diversidad de grupos diferentes incluidos en la definición de $R_{10}$ del Sumario anterior Para obtener compuestos de Fórmula B 2 que sean carbamatos en que $R_b$ sea por ejemplo $C(O)NR_{12}R_{13}$ y $R_{12}$ y $R_{13}$ sean como se definieron en el Sumario anterior el compuesto de Fórmula B-1 es hecho reaccionar con un compuesto de Fórmula $R_{12}R_{13}$-NC(O)Cl Alternativamente para obtener compuestos de Formula B 2 que sean carbamatos en que $R_b$ sea por ejemplo $C(O)NR_{12}R_{13}$ el compuesto de Fórmula B 1 es hecho reaccionar con fosgeno o trifosgeno en un disolvente aprotico tal como tolueno y luego con una amina de Fórmula $R_{12}R_{13}NH$ Para obtener compuestos de Fórmula B-2 que sean tiocarbamatos en que $R_b$ sea por ejemplo $C(S)NR_{12}R_{13}$ y $R_{12}$ y $R_{13}$ sean como se definieron en el Sumario anterior el compuesto de Fórmula B 1 es hecho reaccionar con un compuesto de Fórmula $R_{12}R_{13}$ NC(S)Cl A lo largo de este esquema, las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula B-3 en que n es por ejemplo de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con una base tal como $Na_2CO_3$, con o sin yoduro sódico en un disolvente aprótico tal como DMF a una temperatura que esté entre la temperatura ambiental y 200°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado, y es hecho luego reaccionar con una amina de Fórmula $R_{12}R_{13}NH$ para obtener el compuesto de Formula B-4 en que n es por ejemplo de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula B 5 en que n es por ejemplo de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con $OsO_4$, N-óxido de N-metilmorfolina o $K_2MnO_4$ para obtener el correspondiente diol El diol es escindido oxidativamente con $NaIO_4$ o $Pb(OAc)_4$ para obtener el compuesto de Fórmula B 6 en que n es por ejemplo de uno a seis

Alternativamente el compuesto de Fórmula B-5 es hecho reaccionar con ozono sofocándose la reacción con sulfito de dimetilo, trifenilfosfina u otro reactivo conocido para obtener el compuesto de Fórmula B-6 Alternativamente el compuesto de Fórmula B-6 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula B-5 mediante los métodos ilustrados en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989) páginas 595 596 y 615-616

Alternativamente el compuesto de Fórmula B-4 en que n es por ejemplo de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior se obtiene a partir del compuesto de Fórmula B-6 en que n es de uno a seis mediante por ejemplo aminación reductora La aminación reductora se lleva típicamente a cabo con un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico preferiblemente en un pH de entre 6 y 8 La reacción se lleva normalmente a cabo en un disolvente prótico tal como metanol o etanol o en una mezcla de disolventes, tal como dicloroetano/metanol a una temperatura de aproximadamente 78°C a aproximadamente 40°C (véase A Abdel-Magid, C Maryanoff y K Carson Tetrahedron Lett Volumen 34 Publicación 31, 5 595 98, 1 990) Otras condiciones implican el uso de isopropóxido de titanio y cianoborohidruro sódico (R J Mattson et al J Org Chem 1 990 55 2 552-4) o implican la formación de la imina bajo condiciones deshidratantes seguida de reducción (Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989) páginas 421 25)

El compuesto de Formula B-7 en que n es, por ejemplo de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B 2) es hecho reaccionar con una hidroxiamina o su sal HCl en un disolvente prótico tal como etanol o metanol y una base tal como $K_2CO_3$ a una temperatura de entre la temperatura ambiental y 150°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado, para obtener el compuesto de Fórmula B-8 en que n es, por ejemplo de uno a seis

Para obtener compuestos de Fórmula B-9 en que por ejemplo $R_{b1}$ sea alquilo y n sea de uno a seis el compuesto de Fórmula B-8 en que n es, por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como NaH, y $R_{b1}$-$CH_2CO_2Et$ en un disolvente aprótico tal como THF, a una temperatura de entre la temperatura ambiental y 140°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado Para obtener compuestos de Fórmula B-9 en que $R_{b1}$ sea =O y n sea por ejemplo, de uno a seis el compuesto de Fórmula B 8 en que n es por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como piridina, y cloroformiato de 2-etilhexilo en un

disolvente aprótico, tal como DMF El producto intermedio así obtenido es puesto a reflujo en xileno u otro disolvente aromático de alto punto de ebullición para obtener el compuesto de Fórmula B-9 en que $R_{b1}$ es =O Para obtener compuestos de Fórmula B 9 en que $R_{b1}$ sea =S y n sea por ejemplo de uno a seis el compuesto de Fórmula B 8 en que n es, por ejemplo, de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como DBU en un disolvente aprótico tal como $CH_3CN$ y TCDI (1 1 tiocarbonildiimidazol)

El compuesto de Fórmula B-7 en que n es por ejemplo de uno a seis es hecho reaccionar con $TMSN_3$ y $AlMe_3$ en un disolvente aprótico tal como tolueno a una temperatura de entre 40°C y 200°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula B-10 en que n es por ejemplo de uno a seis Alternativamente se obtiene el compuesto de Fórmula B-10 haciendo reaccionar el anterior compuesto de Fórmula B-7 con $NaN_3$ y trietilamina o cloruro amónico en un disolvente aprótico, tal como DMF a temperaturas elevadas

El compuesto de Fórmula B-7 en que n es por ejemplo de uno a seis es hecho reaccionar con una amina y $AlMe_3$ en un disolvente aprótico tal como tolueno a una temperatura de entre la temperatura ambiental y 180°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula B-11 en que n es por ejemplo de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente se obtiene este compuesto de Fórmula B 11 haciendo reaccionar el anterior compuesto de Fórmula B-7 con una amina en presencia de un ácido de Lewis tal como $AlCl_3$ o $ZnCl_2$ a una temperatura de 150°C a 200°C o en presencia de un reactivo organometálico tal como CuCl CuBr o triflato de lantánido (III) (véase Tetrahedron Lett 1 993 Volumen 34 Publicación 40 6 395-98)

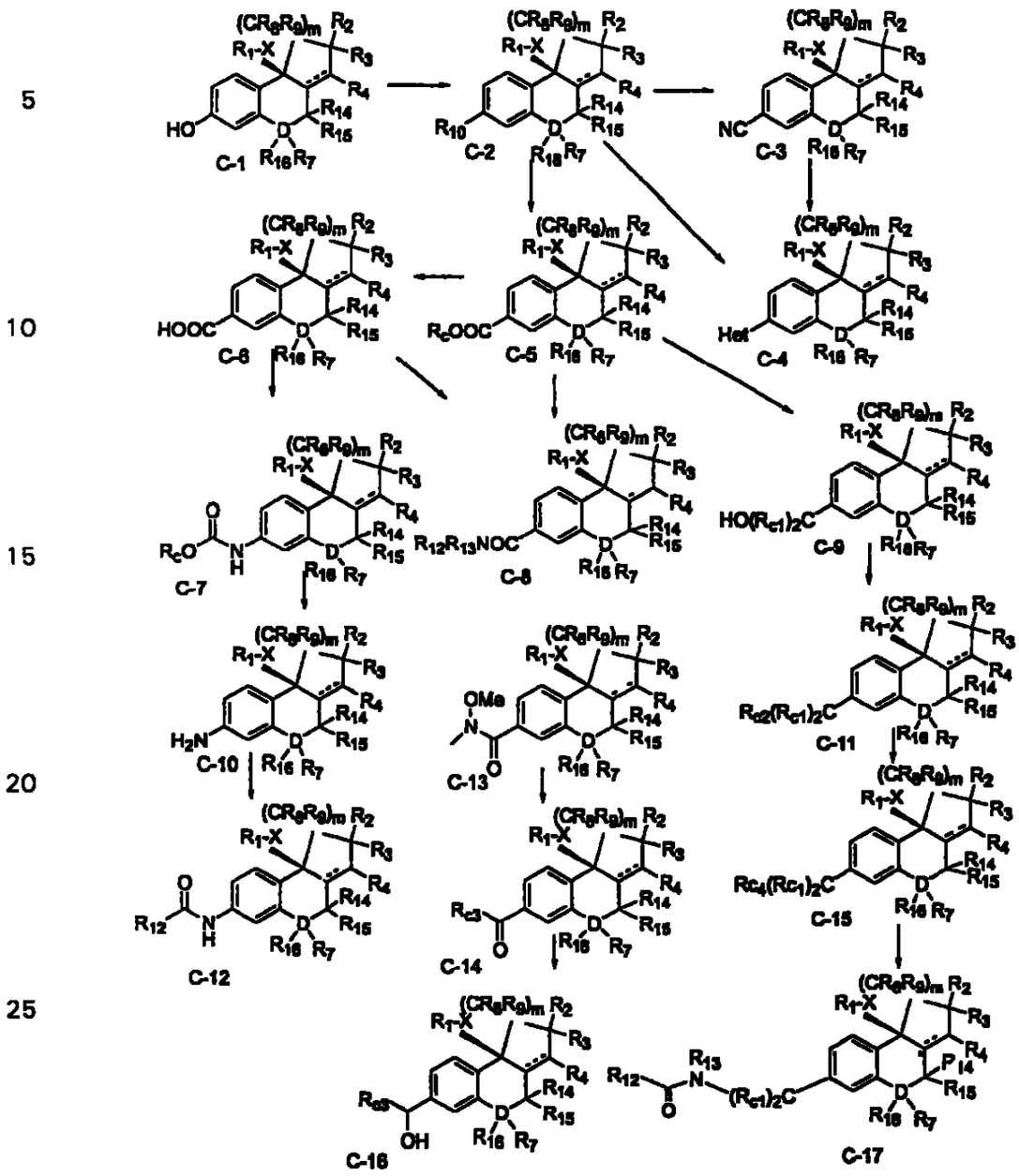
El compuesto de Fórmula B-12 en que n es por ejemplo, de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B-2) es hecho reaccionar con una amina o su sal y $Al(Me)_3$ en un disolvente aprótico, tal como diclorometano para obtener el compuesto de Fórmula B-13 en que n es, por ejemplo, de uno a seis y $R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente por ejemplo, hidrógeno alquilo hidroxilo o metoxilo o como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula B-12 es hidrolizado mediante los métodos mencionados por Greene y Wuts en Protecting Groups in Organic Synthesis Wiley New York, EE UU (1 981) para obtener el correspondiente ácido libre El ácido libre así obtenido es

hecho reaccionar con una amina y un reactivo de copulación, tal como DCC o EDCI para obtener el anterior compuesto de Fórmula B-13 [como se ilustra en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989) páginas 972 976]

Para obtener compuestos de Fórmula B 14 en que por ejemplo n es de uno a seis Z es O y $R_{b2}$ es alquilo o halo, el compuesto de Fórmula B-12 en que n es por ejemplo de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como NaH en un disolvente aprótico tal como THF y con $NH_2C(=N\ OH)R_{b2}$, en el que $R_{b2}$ es alquilo a temperaturas de reflujo Para obtener compuestos de Fórmula B 14 en que por ejemplo n es de uno a seis, Z es N y $R_{b2}$ es alquilo o halo el compuesto de Formula B-12 en que n es por ejemplo de uno a seis es hecho reaccionar con una base tal como NaOMe en un disolvente prótico tal como MeOH y con nitrato de aminoguanidina

El compuesto de Fórmula B-15 en que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Formula B-2) es disuelto en un disolvente aprótico tal como tolueno y es hecho refluir para obtener el compuesto de Fórmula B 16 en el que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior

Esquema C



**Esquema C**

El compuesto de Fórmula C-1 (que es el mismo que el compuesto de Fórmula B 1 véase el Esquema B) es tratado con un agente captador de ácidos tal como 2,6-lutidina diisopropiletilamina o carbonato potásico con un reactivo de trifluorometil-sulfonilación tal como anhídrido trifluorometilsulfónico N feniltrifluorometanosulfonamida o trifluorometanosulfonato de 4-nitrofenilo con o sin un catalizador tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente, tal como diclorometano DMF o N-metil-2 pirrolidinona (NMP), a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula C-2 en que $R_{10}$ es $OS(O)_2CF_3$ A lo largo de este esquema las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, los anteriores compuestos de Fórmula C-2 se preparan a partir del compuesto de Fórmula C-1 mediante otros métodos de fluoroalquilsulfonilación divulgados algunos de los cuales son descritos por K Ritter en *Synthesis* 1 993, paginas 735 762

El compuesto de Fórmula C-2 en que el grupo de la posición $R_{10}$ es $OS(O)_2CF_3$ o un halógeno es hecho reaccionar con un cianuro metálico preferiblemente con cianuro de zinc(II) [$Zn(CN)_2$] y con una fuente de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) en un disolvente tal como N-metil 2 pirrolidinona (NMP) DMF o acetonitrilo a una temperatura de la ambiental a 120°C para obtener el compuesto de Fórmula C-3 sustituido con ciano

Para obtener el compuesto de Fórmula C 4 en que, por ejemplo, Het es tetrazolilo el compuesto de Fórmula C-3 es hecho reaccionar con óxido de dibutilestaño ($Bu_2SnO$) y trimetilsililazida ($TMSN_3$) en tolueno a una temperatura de la ambiental a la de reflujo Alternativamente, los compuestos de Fórmula C 4 en que, por ejemplo, Het es tetrazolilo se preparan a partir del compuesto de Fórmula C-3 mediante otros métodos divulgados algunos de los cuales son descritos por S J Wittenberger en *Organic Preparations and Procedures Int* 1 994 26(5) páginas 499-531 Alternativamente, el compuesto de Fórmula C 4 en que Het es por ejemplo 2 piridilo o 3-piridilo es obtenido al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula C 2 con un heterociclo-metal, tal como bromo-2 piridilzinc o dietil (3-piridil)borano, y un catalizador, tal como $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$] o acetato de paladio y 1,1 bis(difenilfosfino)ferroceno, en un disolvente orgánico tal como THF DMF o NMP a una temperatura de la ambiental a 150°C dependiendo de

la naturaleza del disolvente usado

El compuesto de Fórmula C-2 es hecho reaccionar bajo CO (101 3 304,0 kPa) con un catalizador tal como acetato de paladio [$Pd(OAc)_2$] y 1 1 bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) o bis(difenilfosfino)propano (DPPP), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_3)_4$], o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y una base tal como trietilamina o carbonato potásico con un alcohol tal como metanol etanol o alcohol bencílico en un disolvente, tal como DMF NMP o DMSO a una temperatura de la ambiental a 150°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el éster de Fórmula C-5 en que $R_c$ es por ejemplo alquilo o arilo

Se añade una base acuosa tal como KOH en un disolvente tal como THF a una disolución del compuesto de Fórmula C 5 en un disolvente tal como THF La disolucion resultante se agita a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el ácido de Fórmula C 6

Se agita una disolución del compuesto de Fórmula C-6 difenilfosforil azida (DPPA) trietilamina y un alcohol de Fórmula $R_cOH$ tal como t butanol a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el carbamato de Fórmula C 7 en que por ejemplo $R_c$ es t-butilo

El compuesto de Fórmula C 6 es tratado con un reactivo de copulación tal como 1 3 dimetilaminopropil-3 etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) con o sin un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y una amina $R_{12}R_{13}NH$ en un disolvente aprótico tal como diclorometano o DMF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener la amida de Fórmula C-8 en que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior Además los compuestos de Fórmula C-8 pueden prepararse a partir del compuesto de Fórmula C-6 mediante otros métodos de copulación divulgados tales como los descritos en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 972-988

Alternativamente se añade el éster de Fórmula C-5 a una mezcla de trimetilaluminio [$Al(CH_3)_3$] y $R_{12}R_{13}NH$, tal como 1-(3 aminopropil)imidazol en un disolvente tal como diclorometano dicloroetano (DCE) o tolueno, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental La mezcla resultante es agitada a una temperatura de la ambiental a la de reflujo, para obtener la amida de Fórmula C-8 en que por ejemplo $R_{12}$ es hidrógeno y $R_{13}$ es propilimidazol-1-ilo y son adicionalmente

definidos en el Sumario anterior

El ester de Fórmula C-5 es hecho reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico tal como metanol THF o hexano dependiendo de la naturaleza del agente reductor usado a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el alcohol de Fórmula C 9 en que $R_{c1}$ es H Para obtener otros compuestos de Fórmula C 9 en que por ejemplo $R_{c1}$ sea metilo, el compuesto de Fórmula C-5 es hecho reaccionar con $R_{c1}$ metal tal como bromuro de metilmagnesio en un disolvente orgánico tal como THF o tolueno a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

El carbamato de Fórmula C 7 en que $R_c$ es por ejemplo, t-butilo es hecho reaccionar con un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener la amina de Fórmula C 10 Además el compuesto de Fórmula C 10 puede prepararse a partir del compuesto de Fórmula C-7 en que $R_c$ es t-butilo bencilo u otros grupos protectores mediante otros métodos bibliográficos algunos de los cuales son descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edición T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991)

Para obtener el compuesto de Fórmula C-11 en que $R_{c2}$ es $-OSO_2$ metilo el compuesto de Fórmula C-9 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo es hecho reaccionar con un reactivo metilsulfonante tal como cloruro de metanosulfonilo (MsCl) y un agente captador de ácidos tal diisopropiletilamina en un disolvente orgánico tal como THF o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental Para obtener el compuesto de Fórmula C 11 en que $R_{c2}$ es Cl el compuesto de Fórmula C 9 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo es hecho reaccionar con un reactivo clorante tal como cloruro de tionilo y un agente captador de ácidos tal como piridina en un disolvente orgánico tal como cloruro de metileno, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental

La amina de Fórmula C-10 es hecha reaccionar con un reactivo de acilación tal como $CH_3COCl$ y un agente captador de ácidos tal como trietilamina o piridina en un disolvente tal como cloruro de metileno o THF a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener la amida de Fórmula C 12 en que $R_{12}$ es como se definió en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula C-13 [que se obtiene a partir del compuesto de

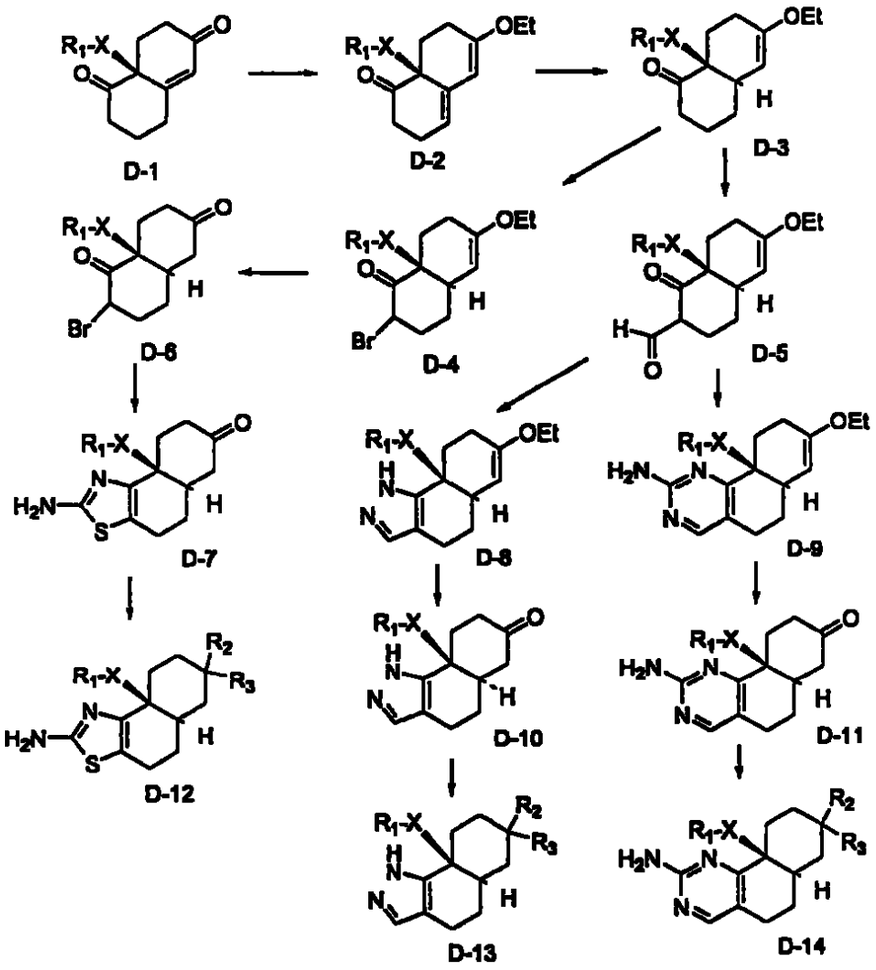
Formula C 6 al hacer reaccionar éste con hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina, hidrocloruro de 1 (3-dimetilaminopropil)-3 etilcarbodiimida HOBt y DMAP] es hecho reaccionar con $R_{c3}$ metal, tal como bromuro de etilmagnesio, en un disolvente tal como THF o tolueno a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula C 14 en que $R_{c3}$ es, por ejemplo etilo

Se agitan el compuesto de Fórmula C-11 y un reactivo de aminación tal como azida sódica en un disolvente tal como DMF, NMP o DMSO a una temperatura de la ambiental a 150°C dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula C-15 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo y $R_{c4}$ es $N_3$ La azida resultante es tratada con un reactivo reductor tal como trifenilfosfina ($PPh_3$) en un disolvente o mezcla de disolventes tales como THF metanol y agua a una temperatura de 20°C a la de reflujo para obtener el compuesto de Fórmula C 15 en que $R_{c4}$ es $NH_2$

El aldehído de Fórmula C 14 en que $R_{c3}$ es hidrógeno o la cetona de Formula C 14 en que $R_{c3}$ es alquilo se trata con un agente reductor tal como borohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico, tal como metanol THF o hexano dependiendo de la naturaleza del agente reductor usado a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el alcohol de Fórmula C 16 en que $R_{c3}$ es por ejemplo etilo

La amina de Fórmula C 15 en que $R_{c1}$ es hidrógeno o alquilo y $R_{c4}$ es $-NH_2$ es hecha reaccionar con un reactivo acilante, tal como $CH_3COCl$ y un agente captador de ácidos tal como trietilamina o piridina, en un disolvente tal como cloruro de metileno o THF a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener la amida de Fórmula C-17 en que $R_{12}$ y $R_{13}$ son como se definieron en el Sumario anterior

Esquema D



**Esquema D**

El compuesto de Fórmula D-1 se prepara a partir de ciclohexano 1 3 diona comercialmente asequible, mediante procedimientos bibliográficos descritos en Chem Ber 85 1 061 (1 952), Org Syn Coll , volumen V, página 486, y S Ramachandran y M S Newman Org Syn 41 38 (1 961) Se hace reaccionar con ortoformiato de trietilo ácido p toluenosulfónico y etanol en tolueno para obtener el éter dienólico de Fórmula D 2 A lo largo de este esquema, las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula D-2 en etanol o metanol es hidrogenado usando $H_2$ (101 3 kPa) sobre $Pd/CaCO_3$ o carbonato de estroncio para obtener el compuesto de Fórmula D 3 El compuesto de Fórmula D 3 es hecho reaccionar con diisopropilamiduro de litio (preparado a partir de diisopropilamina y n-butil-litio) y N-bromosuccinimida en THF para obtener el compuesto bromado de Fórmula D-4 El compuesto de Fórmula D-3 es hecho reaccionar con formiato de etilo en THF y t-butóxido potásico para obtener el carboxaldehído de Fórmula D-5

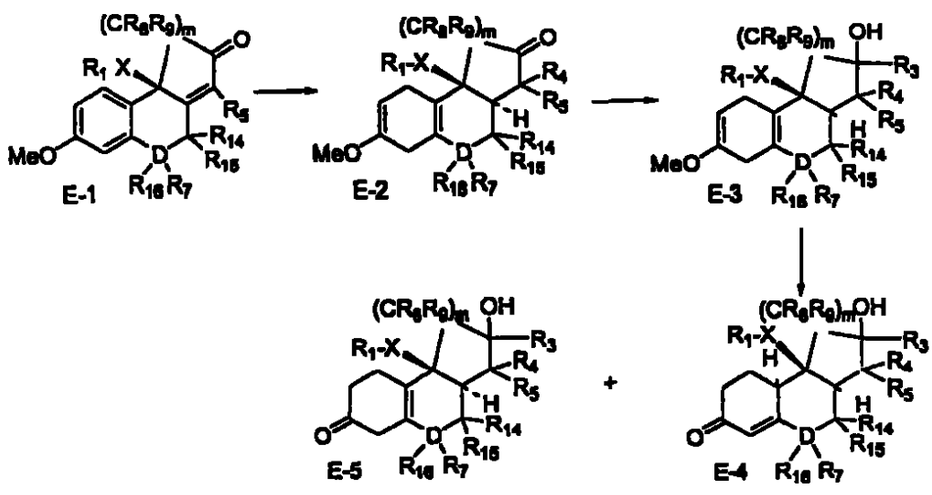
El compuesto de Fórmula D-4 es hidrolizado con un ácido acuoso, tal como acido sulfurico para obtener el compuesto de Fórmula D-6 Asimismo una vez que se han obtenido los compuestos de Fórmulas D-8 y D-9 del modo descrito más adelante, son hidrolizados con ácido acuoso para obtener los compuestos de Fórmulas D 10 y D-11 respectivamente

Se hace reaccionar el compuesto de Fórmula D-6 con tiourea en acetonitrilo y luego se calienta a reflujo para obtener el compuesto de tiazol con sustitución amínica de Fórmula D 7 El carboxaldehído de Fórmula D-5 es hecho reaccionar con hidrazina en etanol/agua para obtener el compuesto pirazólico de Fórmula D-8 El carboxaldehído de Fórmula D-5 es hecho reaccionar con una disolución de sodio metálico y sulfato de guanidina en alcohol isopropílico a reflujo, para obtener el compuesto de pirimidina con sustitución amínica, de Fórmula D-9

El compuesto de Fórmula D-7 es hecho reaccionar con un compuesto organometálico $R_3$-metal, tal como $R_3Li$, $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$ (por ejemplo, litio-2-cloroetino), en un disolvente aprótico tal como THF, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto de Fórmula D-12 en que $R_2$ y $R_3$ son por ejemplo hidroxilo y cloroetinilo respectivamente, y son adicionalmente definidos en el Sumario anterior Asimismo, los compuestos de Fórmulas D-13 y D-14 se obtienen mediante procedimientos análogos a partir de los compuestos de

Formulas D 10 y D 11 respectivamente

Esquema E



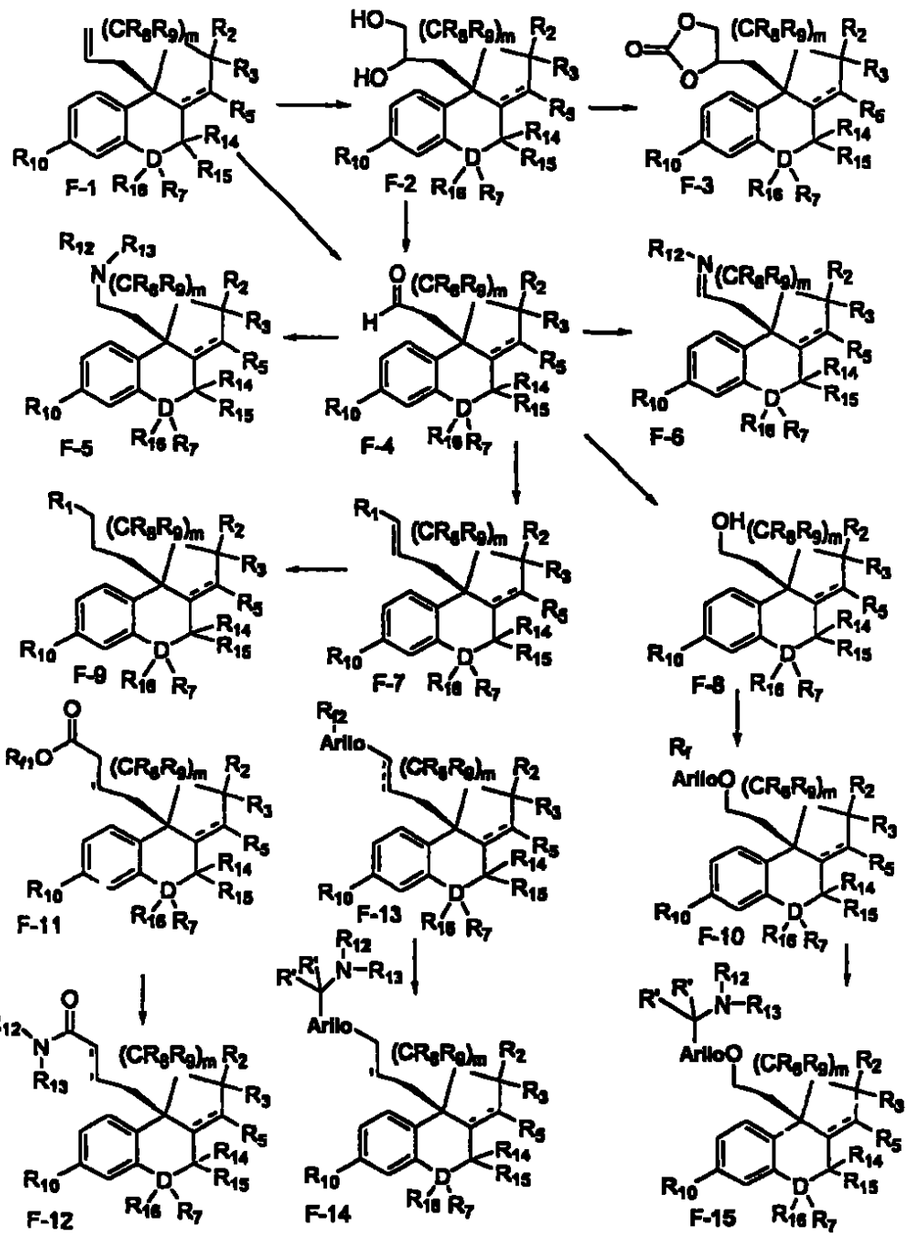
**Esquema E**

El compuesto de Fórmula E 1 [que es el mismo que el compuesto de Fórmula A 3a (vease el Esquema A) en que $R_{10}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior] es tratado con un reactivo metálico reductor tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periódica) o alcalinotérreo (grupo IIA de la tabla periódica) incluyendo Li Na o Ca una amina tal como $NH_3$ o etilendiamina y una fuente de protones tal como alcohol t-butílico o etanol, en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula E-2 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula E 2 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $R_3$ metal tal como $R_3Li$, $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$ en el que $R_3$ es por ejemplo alquinilo en un disolvente aprótico tal como THF a baja temperatura, para obtener el compuesto de Fórmula E-3 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula E 3 es tratado con un ácido acuoso tal como HCl ácido acético o ácido oxálico en un disolvente tal como THF o dioxano a una temperatura de 20°C a la temperatura de reflujo para obtener los compuestos de Fórmulas E 4 y E 5 en los que las variables son como se definieron en el Sumario anterior en diferentes relaciones que dependen de la naturaleza del ácido acuoso y del disolvente usados Además los compuestos de Fórmulas E-4 y E-5 pueden prepararse mediante otros métodos bibliográficos como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edición, T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991)

Esquema F



**Esquema F**

El compuesto de Fórmula F-1 (preparado del modo descrito en los Esquemas A B, C y H) en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un agente oxidante, tal como tetróxido de osmio en t-butanol con o sin un agente para regenerar el agente oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina con o sin un catalizador tal como piridina, en un disolvente tal como cloruro de metileno a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto diólico de Fórmula F-2 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-2 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un reactivo de carbonilación tal como carbonildiimidazol difosgeno o fosgeno, en un disolvente tal como THF o cloruro de metileno a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo, para obtener el compuesto (2-oxo-1 3-dioxolan-4-il)metílico de Fórmula F-3 en que todas las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto diólico de Fórmula F-2 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es oxidativamente escindido con un reactivo de oxidación tal como peryodato sódico ($NaIO_4$) con o sin un agente captador de acidos tal como bicarbonato sódico en un disolvente tal como cloruro de metileno a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el aldehído de Formula F 4 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

Alternativamente, el compuesto de Fórmula F-1 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado simultáneamente con un reactivo de oxidación, tal como tetróxido de osmio en t-butanol, y un reactivo de escisión oxidativa, tal como peryodato sódico ($NaIO_4$), con o sin un agente para regenerar el agente oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina, con o sin un catalizador tal como piridina, en una mezcla de disolventes tal como dioxano y agua a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el aldehído de Fórmula F-4 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

Alternativamente, el compuesto de Fórmula F-1 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con ozono en un disolvente tal como THF a una temperatura de -78°C a 0°C lo que va seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como sulfuro de dimetilo a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el aldehído de Fórmula F-4 en que las

variables son como se describieron en el Sumario anterior

El aldehído de Fórmula F 4 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con una amina ($NHR_{12}R_{13}$ por ejemplo piperidina) con o sin un agente desecativo tal como tamices moleculares o sulfato magnésico y con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$) en un disolvente o una mezcla de disolventes, tal como ácido acético y/o diclorometano, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F-5 en el que, por ejemplo, $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son piperidinilo y en el que las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F 6 que contiene oxima en el que $R_{12}$ es hidroxilo o alcoxilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es preparado al hacer reaccionar el compuesto de Fórmula F-4 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior con hidroxilamina o una alcoxiamina o una sal HCl, con o sin una base tal como $KHCO_3$ o piridina en un disolvente, tal como metanol etanol o piridina, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo

Un reactivo de olefinación tal como $PO(OR_1)_2CH_2R_1$, es tratado con una base tal como diisopropilamiduro de litio (LDA, del inglés lithium diisopropylamide) o n-butil litio y es hecho reaccionar con el aldehído de Fórmula F 4 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior, en un disolvente tal como THF, a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental, para obtener el compuesto alquenílico de Fórmula F-7 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El aldehído de Fórmula F-4 en el que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio (DiBAl) en hexano o borohidruro sódico ($NaBH_4$) en un disolvente tal como THF o metanol, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental para obtener el alcohol de Fórmula F-8 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto alquenílico de Fórmula F 7 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior es hidrogenado utilizando hidrógeno con un catalizador de paladio sobre carbono u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods,

Academic Press New York EE UU 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions, Capitulo 1 páginas 1-45, y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3 páginas 111-145) en una diversidad de disolventes que incluyen metanol etanol y THF, para obtener el compuesto de Fórmula F 9 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior

El alcohol de Fórmula F-8 es hecho copular con $R_f$ aril OH usando un azocarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD, del inglés, diethylazodicarboxylate) y una triarilfosfina tal como trifenilfosfina ($PPh_3$) en un disolvente, tal como cloruro de metileno para obtener el compuesto de Fórmula F-10 en que $R_f$ es formilo, los otros sustituyentes aromáticos son como se describieron en el Sumario anterior y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente se preparan compuestos de Fórmula F-10 haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula F 8 con cloruro de p toluenosulfonilo El producto intermedio resultante en DMF se hace reaccionar con una sal alcalina de $R_f$-aril OH para obtener el compuesto de Fórmula F 10

El éster de Fórmula F 11 (preparado a partir del aldehido de Fórmula F-4 mediante un procedimiento de olefinación como el anteriormente descrito) en que $R_{f1}$ es por ejemplo metilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una base acuosa tal como KOH, en un disolvente tal como THF y la disolución resultante es calentada y agitada a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el ácido de Fórmula F-11 en que $R_{f1}$ es hidrogeno y todas las variables adicionales son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-11 en que $R_{f1}$ es hidrógeno y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un reactivo de copulación tal como 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexil-carbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) con o sin un catalizador, tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP), y una amina ($R_{12}R_{13}NH$ tal como pirrolidina) en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o DMF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F-12 en que por ejemplo $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son pirrolidinilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior Además los compuestos de Fórmula F-12 se preparan a partir de los compuestos de Fórmula F-11 mediante otros métodos de copulación divulgados algunos de los

cuales son descritos en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 972-988

El compuesto de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es $COOR_{f3}$ siendo $R_{f3}$, por ejemplo metilo y en que las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior (preparado a partir del aldehído de Fórmula F-4 mediante un procedimiento de olefinación como el anteriormente descrito) es hidrolizado con una base acuosa tal como KOH en un disolvente, tal como THF y la disolución resultante es agitada a una temperatura de la ambiental a la de reflujo para obtener el compuesto de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es COOH y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

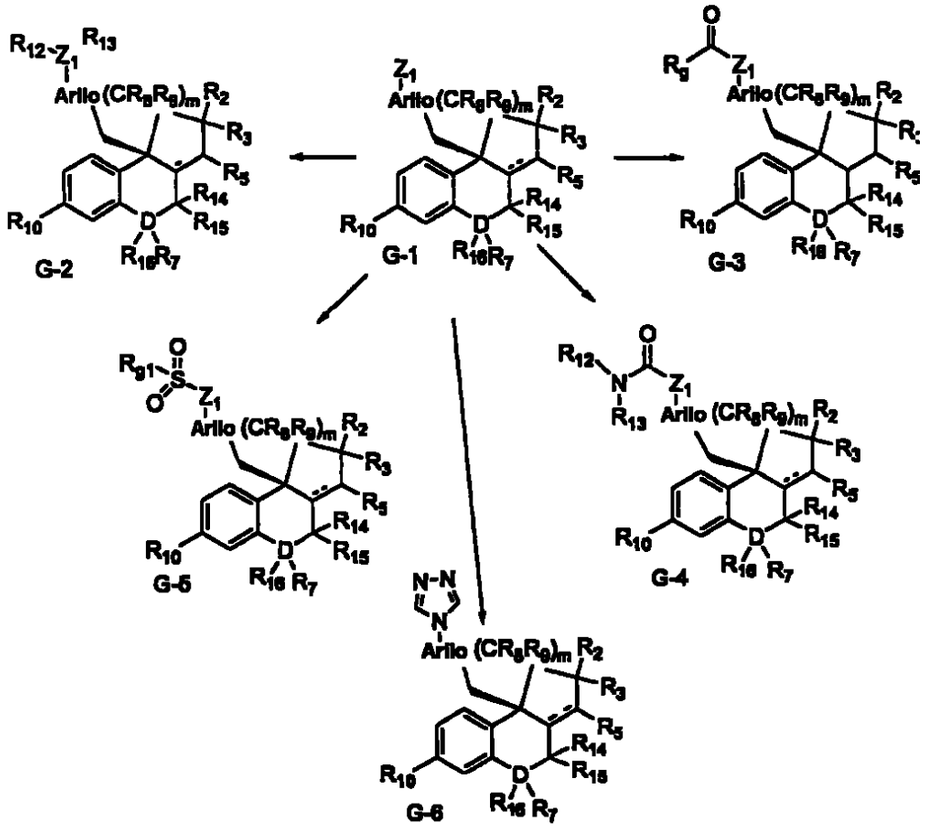
El compuesto de Fórmula F 13 en que $R_{f2}$ es COOH es tratado con un reactivo de copulación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) con o sin un catalizador tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP) y una amina ($R_{12}R_{13}NH$ tal como pirrolidina) en un disolvente aprótico tal como diclorometano o DMF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Formula F-14 en que por ejemplo, $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son pirrolidinilo R y R son considerados conjuntamente para formar =O y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior Además los compuestos de Fórmula F-14 se preparan a partir de los compuestos de Fórmula F 13 mediante otros métodos de copulación divulgados algunos de los cuales son descritos en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 972 988

El compuesto de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es CHO y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior (que se prepara análogamente al compuesto de Fórmula F 7) es tratado con una amina ($NHR_{12}R_{13}$ por ejemplo, piperidina) con o sin un agente desecativo, tal como tamices moleculares o sulfato magnésico, y con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$), en un disolvente o una mezcla de disolventes, tal como ácido acético y/o diclorometano, a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F 14 en el que por ejemplo $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente con el átomo de nitrógeno son piperidinilo, cada R es H y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto protegido de Fórmula F-13 en que $R_{f2}$ es, por ejemplo $CH_2OTBDMS$ es preparado a partir del aldehído de Fórmula F 4 mediante una copulación de Wittig, como se describió anteriormente Este compuesto es desprotegido hasta el alcohol usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente, tal como tetrahidrofurano Este alcohol en que $R_{f2}$ es $CH_2OH$ es hecho reaccionar con cloruro de metanosulfonilo diisopropiletilamina y una amina primaria o secundaria tal como morfolina para obtener el compuesto de Fórmula F-14 en el que $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente son, por ejemplo, morfolinilo, cada R es H y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula F-10 en que $R_f$ es CHO y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior (que se prepara del modo anteriormente descrito) es tratado con una amina ($NHR_{12}R_{13}$, por ejemplo, piperidina) con o sin un agente desecativo tal como tamices moleculares o sulfato magnésico y con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$) en un disolvente o una mezcla de disolventes tal como acido acetico y/o diclorometano a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula F-15 en el que por ejemplo $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados conjuntamente con N son piperidinilo R' es H y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior Los compuestos de Fórmula F 15 en que R' y R son considerados conjuntamente para formar =O pueden ser preparados mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

Esquema G



**Esquema G**

El compuesto de Fórmula G 1 en que Z es $NH_2$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior (que se prepara de acuerdo con los procedimientos de los Esquemas A y H) se hace reaccionar con un aldehído o una cetona tal como $R_{12}C(O)R_{13}$, y con triacetoxiborohidruro sódico [$Na(OAc)_3BH$] o cianoborohidruro sódico ($NaCNBH_3$) como agentes reductores para obtener el producto de aminación reductora de Fórmula G-2 en que $Z_1$ es N y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula G 2 se prepara a partir del compuesto de Fórmula G 1 mediante otros métodos de aminación reductora conocidos en la técnica tales como los descritos para preparar el compuesto de Fórmula B-4 en el Esquema B anterior

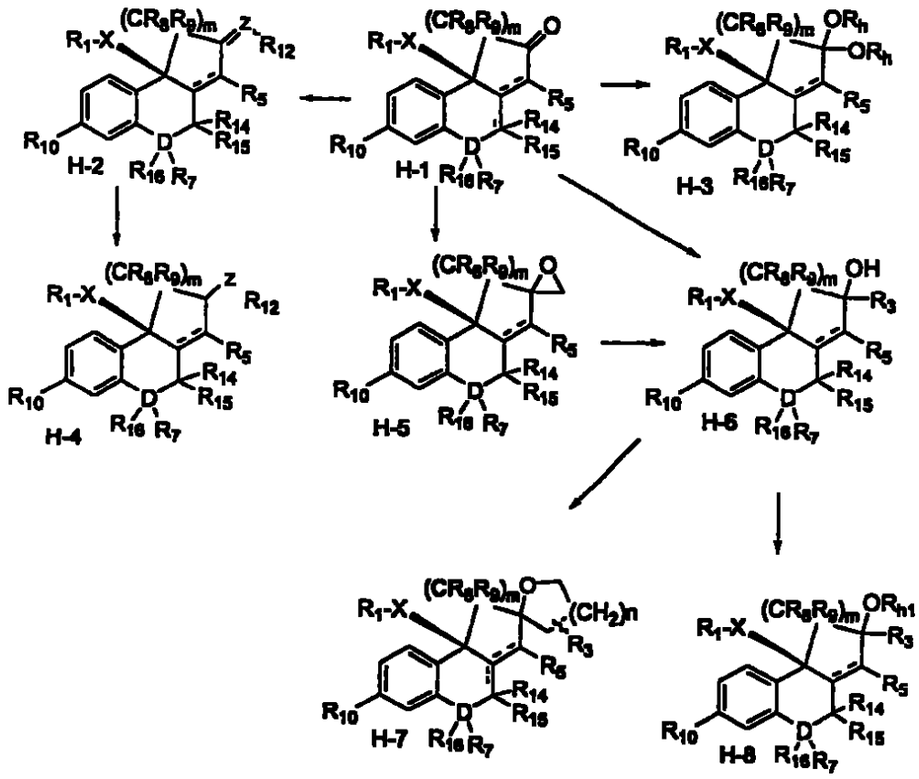
El compuesto de Fórmula G-1 en que $Z_1$ es $NH_2$ u OH es hecho reaccionar con un reactivo de copulación tal como 1 3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) y una base tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno, y un ácido para obtener el compuesto de Formula G 3 en que $Z_1$ es O o $NR_{12}$ $R_g$ es por ejemplo alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula G-3 es obtenido a partir del compuesto de Fórmula G-1 mediante una acilación estándar tal como tratar el compuesto de Fórmula G-1 con una base tal como piridina, y un haluro de acilo o un anhídrido de ácido en un disolvente aprótico para obtener el compuesto de Fórmula G-3

El compuesto de Fórmula G 4 en que $Z_1$ es O o $NR_{12}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior se obtiene a partir del compuesto de Fórmula G-1 de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema B tales como la preparación del carbamato de Fórmula B-2 en que $R_b$ es $-C(O)NR_{12}R_{13}$ Alternativamente el compuesto de Fórmula G-4 en que $Z_1$ es NHBoc es hecho reaccionar con una base tal como n-BuLi en un disolvente aprótico y una amina para obtener el compuesto de Fórmula G-4 en que $Z_1$ es NH

El compuesto de la Fórmula G-1 es hecho reaccionar con el compuesto de Fórmula $R_{g1}SO_2Cl$ y una base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico tal como THF para obtener el compuesto de Fórmula G-5 en que $Z_1$ es O o $NR_{12}$ $R_{g1}$ es por ejemplo alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula G-1 en que $Z_1$ es $-NH_2$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $(Me_2NCH=N)_2$ en un disolvente aprótico tal como tolueno y con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico para obtener el compuesto de Fórmula G 6 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior

Esquema H



**Esquema H**

El compuesto de Fórmula H-1 en que las variables son como se describieron en el Sumario anterior (que se prepara mediante los procedimientos del Esquema A anterior) es hecho reaccionar con reactivos tales como $P(R_{h2})_3CH_2R_{12}$ y $PO(OR_{h2})_2CH_2R_{12}$ en los que $R_{h2}$ es alquilo inferior o arilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, y una base tal como diisopropilamiduro de litio (LDA) o hidruro sódico (NaH) en un disolvente aprótico tal como THF o DMF para obtener el compuesto de Fórmula H 2 en que Z es CH, y $R_{12}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con el compuesto de Fórmula $H_2NOR_{12}$ o su sal hidrocloruro en etanol o metanol con o sin acetato sódico (NaOAc) a temperatura ambiental o a la temperatura de reflujo del disolvente para obtener el compuesto de Fórmula H-2 en que Z es N y $R_{12}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con $R_hOH$ en el que $R_h$ es por ejemplo alquilo inferior o etilenglicol y un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente aprótico tal como tolueno, a la temperatura de reflujo, bajo un colector Dean-Stark para separar el agua para obtener el compuesto de Fórmula H 3 en el que $R_h$ es por ejemplo alquilo inferior o en el que los $R_h$ considerados junto con los dos átomos de oxígeno forman, por ejemplo 1 3-dioxolano y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-2 en que Z es CH $R_{12}$ es por ejemplo, alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $H_2$ y Pd/C u otros reactivos como los descritos por P N Rylander en Hydrogenation Methods, Academic Press, New York EE UU 1 985, en un disolvente tal como metanol para obtener el compuesto de Fórmula H-4 en que Z es CH, $R_{12}$ es por ejemplo alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-2 en que Z es N, $R_{12}$ es por ejemplo alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con ácido clorhídrico en metanol y el complejo de borano-trimetilamina ($Me_3N\ BH_3$) u otros agentes reductores, para obtener el compuesto de Fórmula H 4 en que Z es NH $R_{12}$ es alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

Alternativamente el compuesto de Fórmula H-4 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula H-2 mediante otros procedimientos de hidrogenación que son conocidos y están disponibles en la técnica

El compuesto de Fórmula H 1 es hecho reaccionar con yoduro de trimetilsulfonio [$(CH_3)_3S^+I^-$] o yoduro de trimetilsulfoxonio [$(CH_3)_3S^+{\rightarrow}OI^-$] y con una base tal como t-butóxido potásico en un disolvente aprótico tal como DMF para obtener el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula H-5 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula H 1 mediante un método análogo al ilustrado en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 468 470

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con $R_3$-metal, tal como $R_3Li$ $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$ en el que $R_3$ es, por ejemplo, alquinilo o alquilo, en un disolvente aprótico tal como THF a baja temperatura, para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es alquinilo o alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-1 es hecho reaccionar con $TMSCF_3$ y TBAF del modo descrito por G A Olah et al , *J Am Chem Soc* (1 989) 111 393 para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es $-CF_3$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-1 es tratado con otros nucleófilos de $-CF_3$ que son conocidos y están disponibles en la bibliografía e incluyen, pero no se limitan a, los descritos por J Rusell y N Roques Tetrahedron, 1 998, 54, 13 771-13 782

Alternativamente el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $R_3$-metal tal como $R_3Li$, $R_3MgBr$ o $R_3MgCl$, en el que $R_3$ es, por ejemplo alquilo, en un disolvente aprótico tal como THF a baja temperatura, para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es por ejemplo, $-CH_2$-alquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula H-5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $R_3$-X-metal, tal como $R_3ONa$ $R_3SNa$ $R_3OK$, $R_3OLi$ o $R_3SLi$, en el que $R_3$ es, por ejemplo, alquinilo y X es O o S en un disolvente aprótico tal como THF a una temperatura de la ambiental a la temperatura de reflujo del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en el que $R_3$ es por ejemplo -O-

$CH_2$ alquinilo o S-$CH_2$-alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula H 5 en que las variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una amina en un disolvente aprótico tal como THF, a una temperatura de la temperatura ambiental a la temperatura de reflujo del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es -$CH_2$ $NR_{12}R_{13}$ y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

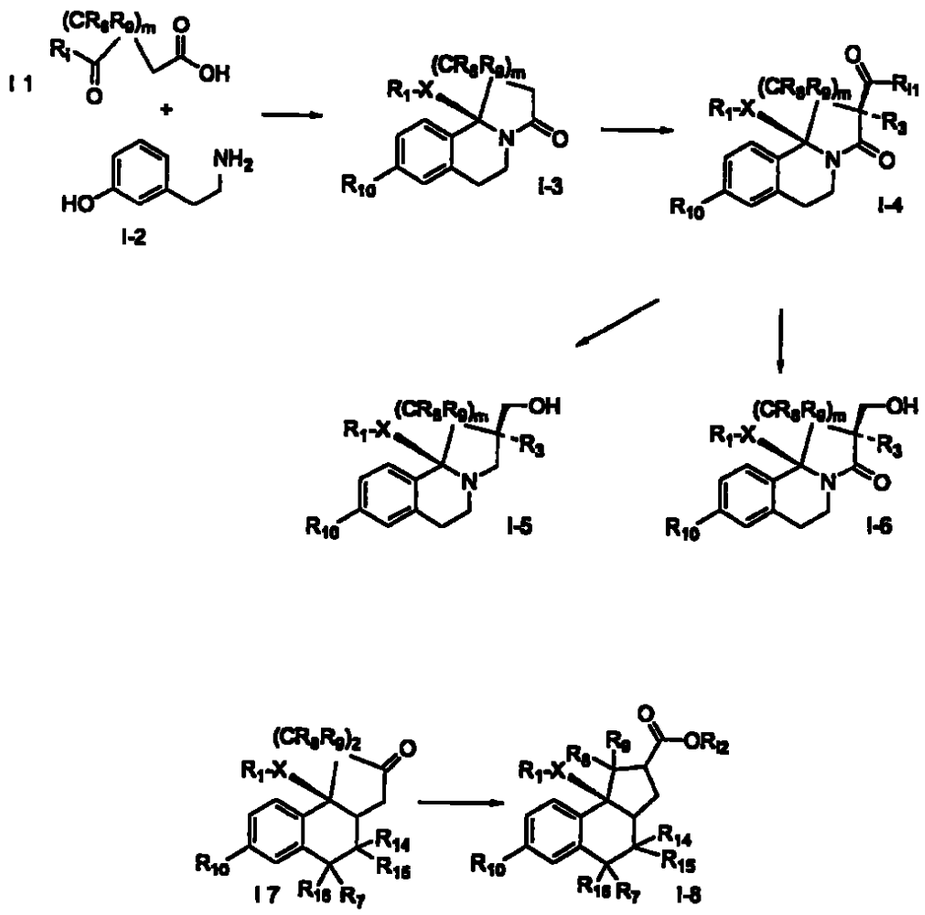
El compuesto de Fórmula H 6 en que $R_3$ es alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $H_2$ y Pd/C o $PtO_2$ para obtener el correspondiente producto alquílico saturado El compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $LiAlH_4$ en un disolvente aprótico tal como THF para obtener el correspondiente producto alquenílico trans El compuesto de Formula H-6 en que $R_3$ es alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $H_2$ y catalizador de Lindlar para obtener el correspondiente producto alquenílico cis Alternativamente estos compuestos se obtienen usando otras condiciones como las descritas en Modern Synthetic Reactions compilado por Herbert O House capítulos 1 y 2

El compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ es hidroxialquilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico en un disolvente aprótico, tal como tolueno a la temperatura de reflujo, para obtener el compuesto de Fórmula H-7 en que n es 1 ó 2 y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente, el compuesto de Fórmula H-6 en que $R_3$ contiene un grupo lábil tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una base, tal como NaH, en un disolvente aprótico tal como THF para obtener el compuesto de Fórmula H-7 en que n es 1 ó 2 y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula H-6 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con una base, tal como $Et_3N$ o NaH, y $R_{h1}X$ en el que por ejemplo $R_{h1}$ es metilo y X es halógeno u otro grupo lábil, en un disolvente aprótico tal como THF o cloruro de metileno, para obtener el compuesto de Fórmula H-8 en que por ejemplo, $R_{h1}$ es metilo y las demás variables son como

se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula H-6 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con $N_2CHR_{h1}$, en el que por ejemplo, $R_{h1}$ es metilo, y $Rh(OAc)_3$ en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno, para obtener el compuesto de Fórmula H-8 en el que por ejemplo $R_{h1}$ es metilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

Esquema I



**Esquema I**

El compuesto de Fórmula I-1 en que $R_1$ es, por ejemplo, bencilo y en que m es uno se prepara del modo descrito por L M Fuentes y G L Larson *Tetrahedron Lett* 1 982 23(3) páginas 271 274 El compuesto de Fórmula I-1 en que $R_1$ es, por ejemplo bencilo y en que m es dos se prepara del modo descrito por A Ijima y K Takashi *Chem Pharm Bull* 1 973, 21(1), páginas 215-219 El compuesto de Fórmula I 1 y el compuesto de Fórmula I-2 (que es comercialmente asequible) (o una sal del compuesto de Fórmula I-2 tal como la sal hidrobromuro o hidrocloruro) son hechos reaccionar en un disolvente, tal como isopropanol a una temperatura de entre 200°C y 300°C para obtener el compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es hidroxilo y las demas variables son como se describieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es hidroxilo y las demás variables son como se describieron en el Sumario antenor que está en un disolvente tal como DMF es hecho reaccionar con una base, tal como t-butóxido de potasio en t-butanol, y un electrófilo tal como bromuro de bencilo a una temperatura de 0°C a 100°C, para obtener el compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es, por ejemplo O-bencilo

El compuesto de Fórmula I-3 en que $R_{10}$ es por ejemplo O bencilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior que está en un disolvente tal como THF es tratado con 2 equivalentes de una base fuerte tal como diisopropilamiduro de litio en THF a una temperatura de -78°C a 0°C y luego es tratado con un electrófilo tal como cloroformiato de metilo (ClCOOMe), a una temperatura de 78°C a 0°C Se añade un segundo electrófilo, tal como yoduro de propilo y se calienta la mezcla resultante a una temperatura de entre 0°C y 55°C para obtener el compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo, $R_{10}$ es O-bencilo $R_3$ es propilo, $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Fórmula I-4 en que por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hidrogenado utilizando formiato amónico ($NH_4^+HCOO^-$) en metanol y un catalizador de paladio sobre carbono, a temperaturas de reflujo para obtener el compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo $R_{10}$ es hidroxilo $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior El compuesto de Fórmula I-5 que se prepara más adelante, en el que, por ejemplo $R_{10}$ es O bencilo o -O-metilo $R_3$ es propilo y las demás variables son como se definieron

en el Sumario anterior, es tratado con tribromuro de boro ($BBr_3$) en cloruro de metileno a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental, para obtener el correspondiente compuesto en que $R_{10}$ es hidroxilo Asimismo, el compuesto de Fórmula I-6 que se prepara más adelante, en el que, por ejemplo, $R_{10}$ es -O-bencilo $R_3$ es propilo y las demás variables son como se definieron anteriormente es escindido bajo condiciones similares En la técnica se conocen y están disponibles una diversidad de otros agentes y condiciones de hidrogenación, tales como usar $H_2$ con un catalizador de paladio sobre carbono en metanol

El compuesto de Fórmula I-4 en que, por ejemplo $R_{10}$ es -O-bencilo $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$) en un disolvente, tal como THF a una temperatura de 0°C a las temperaturas de reflujo, para obtener el compuesto de Fórmula I-5 en que por ejemplo $R_{10}$ es -O-bencilo $R_3$ es propilo, y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

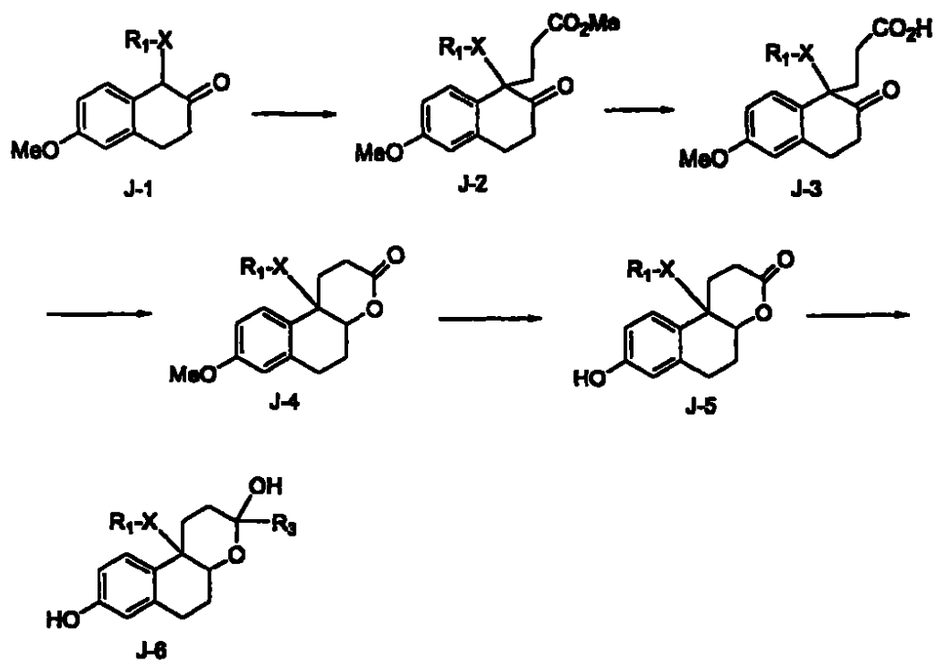
El compuesto de Fórmula I 4 en que por ejemplo $R_{10}$ es O-bencilo, $R_3$ es propilo $R_{11}$ es metoxilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor, tal como borohidruro de litio ($LiBH_4$) en un disolvente tal como THF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener el compuesto de Fórmula I-6 en que por ejemplo, $R_{10}$ es O-bencilo $R_3$ es propilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior En la técnica se conocen y están disponibles una diversidad de otras condiciones de esterificación

El compuesto de Fórmula I-7 (que se prepara mediante procedimientos descritos en el Esquema A) es hecho reaccionar con trinitrito de talio $3H_2O$ en un disolvente tal como cloruro de metileno para obtener el ácido de fórmula I-8 en que $R_{12}$ es H y, por ejemplo, $R_1$-X- es bencilo y $R_{10}$ es $CH_3$-C(O)-O-, y en que estas variables son adicionalmente definidas en el Sumario anterior

El ácido de fórmula I-8 en que $R_{12}$ es H y, por ejemplo $R_1$-X- es bencilo y $R_{10}$ es $CH_3$-C(O)-O- y en que estas variables son adicionalmente definidas en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un alcohol tal como metanol, y ácido catalítico tal como ácido sulfurico, a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo para obtener el éster de Fórmula I-8 en el que $R_{12}$ es metilo y por ejemplo, $R_1$ X es bencilo y $R_{10}$ es hidroxilo y en el que estas variables son adicionalmente

definidas en el Sumario anterior

Esquema J



**Esquema J**

El compuesto de Fórmula J-1 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior (véase el Esquema A para su preparación) es hecho reaccionar con una base tal como metóxido sódico en un disolvente prótico tal como metanol y con acrilato de metilo para obtener el compuesto de Fórmula J 2 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula J 1 se prepara utilizando las condiciones descritas en el Esquema A para la preparación del compuesto de Fórmula A-2 a partir del compuesto de Fórmula A-1

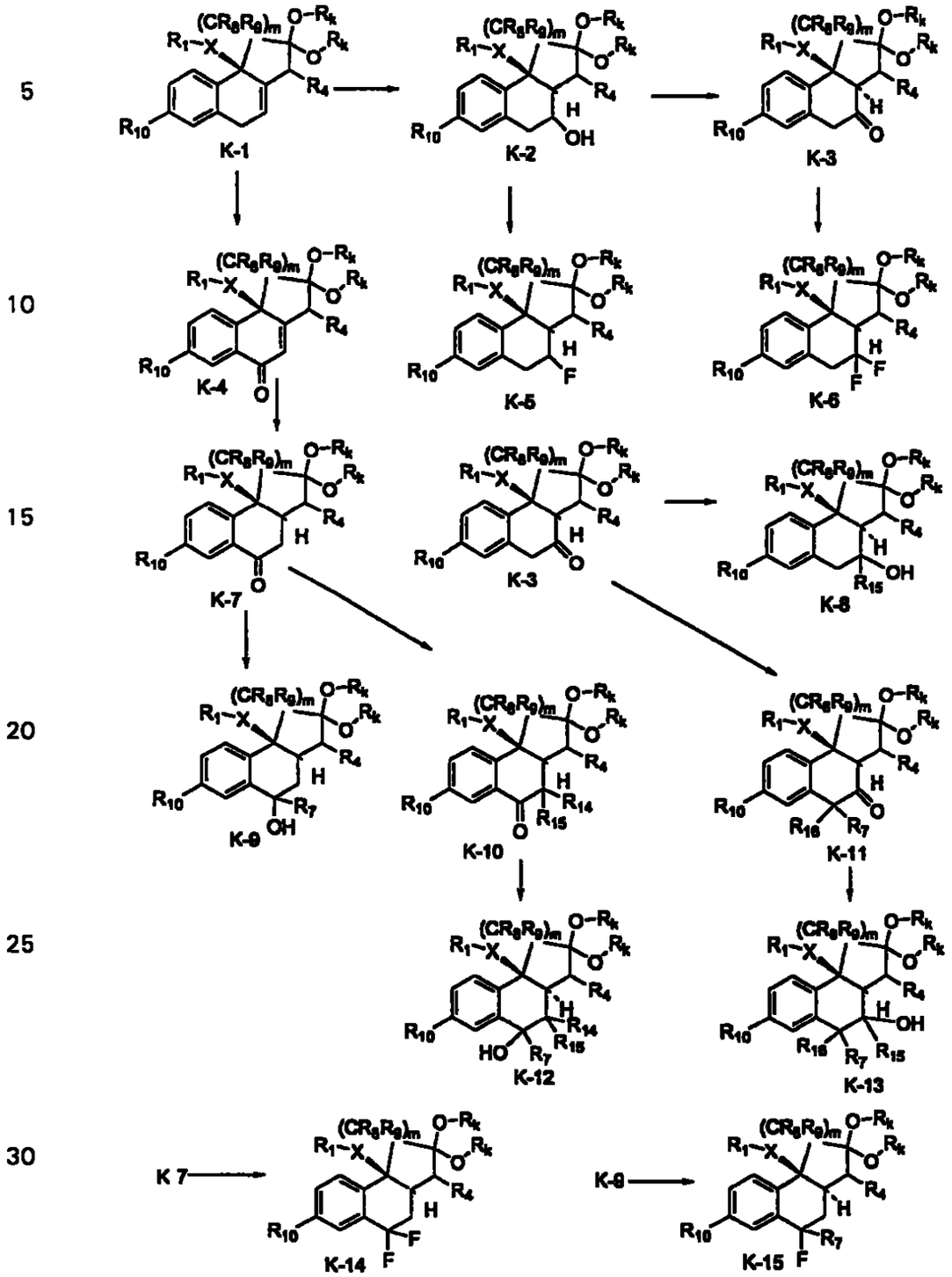
El compuesto de Fórmula J 2 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior es hecho reaccionar con una base tal como carbonato sódico en un disolvente prótico o una mezcla de disolventes próticos tal como metanol/agua a 90°C para obtener el compuesto de Fórmula J-3 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula J-2 es hidrolizado mediante los métodos mencionados en Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) para obtener el correspondiente ácido libre de Fórmula J-3 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior

El compuesto de Fórmula J-3 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro sódico, en un disolvente prótico tal como etanol, para obtener el compuesto de Fórmula J-4 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente el compuesto de Fórmula J 4 es preparado a partir del compuesto de Fórmula J-3 de acuerdo con otros métodos de reducción descritos en Modern Synthetic Reactions, Capitulos 2-3, páginas 45 227, compilado por Herbert O House, Academic Press, New York EE UU (1 985)

El compuesto de Fórmula J-5 cuyas variables son como se definieron en el Sumario anterior se prepara a partir del compuesto de Fórmula J-4 utilizando $BBr_3$ o $BCl_3$ y yoduro de tetrabutilamonio o bromuro de dimetilboro en un disolvente aprótico tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura de -78°C a la temperatura ambiental

El compuesto de Fórmula J-6 se prepara a partir del compuesto de Fórmula J-5 utilizando las condiciones descritas en el Esquema H para la preparación del compuesto de Fórmula H-6 a partir del compuesto de Fórmula H-1

Esquema K



**Esquema K**

En este Esquema todos los compuestos pueden servir como productos intermedios para los Esquemas A-3 B C, F, G y H

El compuesto de Fórmula K-1 (preparado del modo descrito en el Esquema A-3) en el que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un reactivo de hidroboración tal como $BH_3$ en THF, en un disolvente aprótico tal como THF o dioxano a una temperatura de 0°C a 60°C y es luego tratado con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno e hidróxido sódico acuoso a una temperatura de 0°C a 60°C para obtener el compuesto de Fórmula K-2 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-2 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-1 mediante otros métodos conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 497 498

El compuesto de Fórmula K-2 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST del inglés, diethylaminosulfur trifluoride), en un disolvente aprótico tal como diglimo, a una temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado, para obtener el compuesto de Fórmula K-5 Alternativamente el compuesto de Fórmula K 5 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K 2 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 353-363

El compuesto de Fórmula K-2 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente oxidante tal como $(nPr)_3NRuO_4$ y N oxido de N-metilmorfolina en un disolvente tal como diclorometano a una

temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente usado para obtener el compuesto de Fórmula K-3 Alternativamente el compuesto de Fórmula K 3 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K 2 mediante otros métodos de oxidación conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 604-614

El compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente de fluoración tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), en un disolvente aprótico tal como diglimo, a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K-6 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-6 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-3 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 353-363

El compuesto de Fórmula K-1 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente oxidante capaz de oxidación alílica, tal como dióxido de selenio ($SeO_2$) y/o peróxido de t-butilo e hidrógeno o trióxido de cromo en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura de 0°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K 4 Alternativamente, el compuesto de Fórmula K 4 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-2 mediante otros métodos de oxidación conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 592-593

El compuesto de Fórmula K-4 en que $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es reducido usando $Pd(OH)_2$ sobre carbono u otros reactivos tales como óxido de platino o rodio sobre

óxido de aluminio (véanse P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York EE UU 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions Capítulo 1 páginas 1-45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capítulo 3, páginas 111-145) bajo una presión de $H_2$ de 103,4 a 6 894 8 kPa en un disolvente tal como tolueno, t butil-metil éter o etanol a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K-7

El compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como metanol o THF a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-9 en que $R_7$ es hidrógeno Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-9 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K 4 mediante otros métodos de reducción conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 527-547 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con $R_7$-metal, tal como $R_7Li$, $R_7MgBr$ o $R_7MgCl$, en el que $R_7$ es, por ejemplo alquilo en un disolvente aprótico, tal como THF o éter dietílico, a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del $R_7$-metal y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-9 en que $R_7$ es por ejemplo alquilo

El compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como metanol o THF a una

temperatura de -78°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-8 en que $R_{15}$ es hidrógeno Alternativamente el compuesto de Fórmula K 8 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K 3 mediante otros métodos de reducción conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 527 547 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-3 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con $R_{15}$-metal, tal como $R_{15}Li$ $R_{15}MgBr$ o $R_{15}MgCl$ en el que $R_{15}$ es por ejemplo alquilo en un disolvente aprótico, tal como THF o éter dietílico a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del $R_{15}$ metal y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-8 en que $R_{15}$ es por ejemplo alquilo

El compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es convertido en su anión con una base tal como hidruro sódico metóxido sódico o diisopropilamiduro de litio, en un disolvente, tal como THF o DMF a una temperatura de 78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza de la base y el disolvente usados La mezcla de reacción se trata con un agente alquilante de Fórmula $R_{14}$-X en el que $R_{14}$ es, por ejemplo alquilo y X es un grupo lábil (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A Capítulo 5 6 para los ejemplos) para obtener el compuesto de Fórmula K-10 en que $R_{14}$ y $R_{15}$ son por ejemplo, alquilo o hidrógeno o mezclas de estos

El compuesto de Fórmula K 3 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato, éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es convertido en su anión con una base tal como hidruro sódico metóxido sódico o diisopropilamiduro de litio, en un disolvente, tal como THF o DMF a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza de la base y el

disolvente usados La mezcla de reacción se trata con un agente alquilante de Fórmula $R_7$-X, en el que $R_7$ es por ejemplo, alquilo y X es un grupo labil (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry, Parte A, Capítulo 5 6 para los ejemplos) para obtener el compuesto de Fórmula K-11 en que $R_7$ y $R_{16}$ son, por ejemplo alquilo o hidrógeno o mezclas de estos

El compuesto de Fórmula K-10 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato eter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como metanol o THF a una temperatura de -78°C a 60°C, dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados, para obtener el compuesto de Fórmula K-12 en que $R_7$ es hidrógeno Alternativamente, el compuesto de Fórmula K-12 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-10 mediante otros métodos de reducción conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), páginas 527-547 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-10 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato, éter metílico o éter bencilico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es tratado con $R_7$-metal tal como $R_7$Li, $R_7$MgBr o $R_7$MgCl, en el que $R_7$ es por ejemplo, alquilo, en un disolvente aprótico, tal como THF o éter dietílico a una temperatura de 78°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del $R_7$-metal y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-12 en que $R_7$ es por ejemplo, alquilo

El compuesto de Fórmula K-11 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior, $R_k$ es, por ejemplo, alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como metanol o THF, a una temperatura de -78°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del agente reductor y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-13 en que $R_{15}$ es

hidrógeno Alternativamente el compuesto de Fórmula K-13 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-11 mediante otros métodos de reducción conocidos en la tecnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), paginas 527 547 Alternativamente el compuesto de Fórmula K 11 en que $R_{10}$ es halógeno, hidrógeno, carboxilato eter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es, por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior ciclico y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con $R_{15}$ metal, tal como $R_{15}Li$, $R_{15}MgBr$ o $R_{15}MgCl$, en el que $R_{15}$ es, por ejemplo alquilo, en un disolvente aprótico, tal como THF o éter dietílico a una temperatura de -78°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del $R_{15}$-metal y/o del disolvente usados para obtener el compuesto de Fórmula K-13 en que $R_{15}$ es por ejemplo alquilo

El compuesto de Fórmula K-7 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico, y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior, es tratado con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente aprótico, tal como diglimo a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K-14 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-14 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-7 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica, como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation R C Larock, VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 353-363

El compuesto de Fórmula K-9 en que $R_{10}$ es halógeno hidrógeno, carboxilato éter metílico o éter bencílico o es como se describió en el Sumario anterior $R_k$ es por ejemplo alquilo inferior o los $R_k$ conjuntamente considerados son alquilo inferior cíclico y todas las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior es tratado con un agente de fluoración, tal como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en un disolvente aprótico, tal como diglimo, a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Fórmula K-15 Alternativamente el compuesto de Fórmula K-15 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-9 mediante otros

métodos de halogenación conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) páginas 353-363

Algunos de los métodos de preparación utiles para preparar los compuestos aquí descritos pueden requerir la protección de una función remota (por ejemplo, una amina primaria, una amina secundaria o un carboxilo de los precursores de Fórmula I) La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la función remota y de las condiciones de los métodos de preparación La necesidad de dicha protección es fácilmente determinada por un experto en la técnica El uso de dichos métodos de protección/desprotección está también dentro de la experiencia en la técnica Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T W Green, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, EE UU 1 991

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos de Fórmula I expuestos salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o numero másico diferente de la masa atómica o numero másico que se halla normalmente en la naturaleza Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno carbono, nitrógeno, oxígeno fósforo, fluor y cloro tales como $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{15}N$, $^{18}O$, $^{17}O$, $^{31}P$, $^{32}P$ $^{35}S$ $^{18}F$ y $^{36}Cl$ respectivamente Los compuestos del presente invento los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos que contienen los susodichos isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento Algunos compuestos isotópicamente marcados del presente invento, tales como, por ejemplo, aquellos en que están incorporados isótopos radiactivos tales como $^{3}H$ y $^{14}C$, son utiles en ensayos sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos Se prefieren particularmente los isótopos tritio es decir, $^{3}H$, y carbono-14, es decir $^{14}C$, por su facilidad de preparación y de detección Además, con sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, $^{2}H$, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, y, por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias Los compuestos isotópicamente

marcados de Formula I de este invento y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente asequible

Cualesquiera de los compuestos y profármacos del presente invento pueden ser sintetizados en forma de sales farmacéuticamente aceptables para incorporación a diversas composiciones farmacéuticas Como se usa aquí, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las sales hidroclóricas hidrobrómicas, hidroyódicas hidrofluóncas, sulfuricas sulfónicas, cítricas canfóricas, maleicas acéticas lácticas, nicotínicas nítricas succínicas, fosfóricas, malónicas málicas salicílicas fenilacéticas, esteáricas, palmíticas, piridínicas, amónicas, piperazinicas dietilamínicas, nicotinamídicas, fórmicas, fumáricas ureicas sódicas, potásicas cálcicas magnésicas, zíncicas, líticas, cinámicas metilamínicas metanosulfónicas picricas p-toluenosulfónicas naftalenosulfónicas, tartáricas, trietilamínicas, dimetilamínicas y tris(hidroximetil)aminometánicas Sales farmacéuticamente aceptables adicionales serán evidentes para quien tiene una experiencia normal en la técnica Cuando existe más de un resto básico, la expresión incluye sales multiples (por ejemplo, una disal)

Algunos de los compuestos de este invento son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable Algunos de los compuestos de este invento son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable Todas las sales citadas incluyendo las disales, están dentro del alcance de este invento y pueden prepararse mediante métodos convencionales Pueden prepararse poniendo simplemente en contacto las unidades ácida y básica en un medio acuoso no acuoso o parcialmente acuoso Por ejemplo, la sal mesilato se prepara haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula I con ácido metanosulfónico bajo condiciones estándares Asimismo, la sal hidrocloruro se prepara haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula I con ácido clorhídrico bajo condiciones estándares Las sales se recuperan por filtración, por precipitación con un no disolvente seguida de filtración, por evaporación del disolvente o, en el caso de disoluciones acuosas, por liofilización, segun sea apropiado

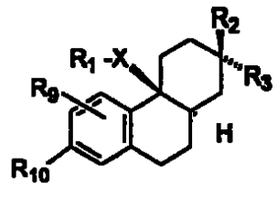
Además cuando los compuestos y profármacos del presente invento forman hidratos o solvatos, estos están también dentro del alcance del presente invento

Los compuestos y profármacos del presente invento también incluyen

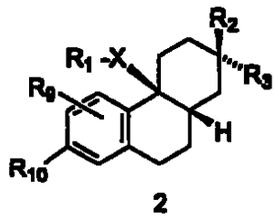
racematos estereoisómeros y mezclas de estos compuestos incluyendo compuestos isotópicamente marcados y radiomarcados Dichos isómeros pueden aislarse mediante técnicas de resolución estándares, incluyendo cristalización fraccionada y cromatografía quiral en columna

Por ejemplo los compuestos del presente invento tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto son enantiómeros o diastereoisómeros Los diastereoisómeros individuales de las mezclas diastereoisómeras pueden ser separados mediante métodos conocidos en la técnica tales como por ejemplo cromatografía y/o cristalización fraccionada a causa de sus diferencias físico/químicas Los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereoisómera por reacción con un apropiado compuesto ópticamente activo (por ejemplo un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros Todos los isómeros citados incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos son considerados parte de este invento

Se prefieren las siguientes configuraciones de los compuestos del presente invento (segun se representan mediante estructuras simplificadas) siendo más preferida la primera configuración




1




2

Además los compuestos y profármacos del presente invento pueden existir en diversas formas tautómeras, incluyendo la forma enólica la forma ceto y mezclas de las mismas Todas las citadas formas tautómeras están incluidas en el alcance del presente invento

Los agonistas agonistas parciales y antagonistas del GR, del presente invento, pueden utilizarse para influir en los sistemas básicos del organismo que sustentan la vida, incluyendo el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos el equilibrio de los electrólitos y el agua, y las funciones de los sistemas

cardiovascular renal nervioso central, inmune, del musculo esquelético y de los demás organos y tejidos A este respecto se usan moduladores del GR para el tratamiento de enfermedades asociadas con un exceso o un déficit de glucocorticoides en el organismo Como tales, pueden usarse para tratar lo siguiente obesidad diabetes enfermedad cardiovascular hipertensión síndrome X depresión ansiedad glaucoma virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, del inglés, human immunodeficiency virus) o síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración (por ejemplo enfermedad de Alzheimer y síndrome de Parkinson) potenciación cognitiva sindrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis debilidad enfermedades inflamatorias (tales como osteoartritis artritis reumatoide asma y rinitis) ensayos de función suprarrenal infección vírica, inmunodeficiencia inmunomodulación enfermedades autoinmunes alergias, cicatrización de heridas comportamiento compulsivo resistencia a multifármacos, adicción, sicosis, anorexia caquexia síndrome de estrés postraumático, fractura ósea posquirurgica, catabolismo médico y prevención de debilidad muscular

Los compuestos del presente invento, isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son utiles para inducir una pérdida de peso en animales mamíferos que necesitan o desean perder peso Aunque no se pretende limitar el presente invento a un mecanismo de acción específico, los compuestos del presente invento, isómeros, profármacos y sales de los mismos son capaces de inducir una pérdida de peso mediante una diversidad de mecanismos, tales como supresión del apetito disminución de la ingesta alimentaria, y estimulación de la tasa metabólica en el tejido periférico, aumentando por ello el gasto energético Además, los compuestos del presente invento, isómeros profármacos y sales de los mismos son utiles para inducir un reparto más favorable de nutrimentos entre la grasa y el tejido muscular en los animales mamíferos Por lo tanto aunque no dé necesariamente lugar a una pérdida de peso este aumento de masa muscular puede ser util en cuanto a prevenir o tratar enfermedades, tales como la obesidad y la debilidad

Además, los compuestos del presente invento, isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utiles para aumentar el deposito de carne magra, mejorar la relación de carne magra a grasa, y recortar la grasa indeseada de animales no humanos, como se describe con más detalle más adelante

Los expertos en la técnica entenderán que aunque los compuestos isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, del presente invento se emplearán típicamente como agonistas selectivos agonistas parciales o antagonistas puede haber casos en que se prefiera un compuesto con un perfil mixto para receptor esteroide

Además, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos del presente invento, incluyendo las composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos isómeros, profármacos y sales pueden usarse en una gran variedad de terapias de combinación para tratar los estados y enfermedades anteriormente descritos Por lo tanto, los compuestos isómeros profármacos y sales farmaceuticamente aceptables de los mismos, del presente invento pueden usarse junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermeda des/estados aqui descritas Por ejemplo pueden usarse en combinación con agentes farmacéuticos para tratar la obesidad, diabetes, enfermedad inflamatoria inmunodeficiencia hipertensión, enfermedad cardiovascular, infección vírica HIV enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson ansiedad, depresión o sicosis En el tratamiento terapéutico de combinación tanto los compuestos isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de este invento como las demás terapias farmacológicas se administran a animales mamíferos (por ejemplo hombres o mujeres) mediante métodos convencionales

Por ejemplo los agonistas del receptor glucocorticoide son agentes eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, sin embargo, el tratamiento va a menudo acompañado de efectos secundarios indeseables Estos efectos secundarios incluyen pero no se limitan a, los ejemplos siguientes efectos metabólicos ganancia de peso emaciación muscular descalcificación del esqueleto osteoporosis adelgazamiento de la piel y adelgazamiento del esqueleto Sin embargo, de acuerdo con el presente invento, pueden usarse moduladores del receptor glucocorticoide en combinación con agonistas del receptor glucocorticoide para bloquear algunos de estos efectos secundarios sin inhibir la eficacia del tratamiento De este modo, cualquier agonista del receptor glucocorticoide puede ser usado como segundo compuesto en el aspecto de combinación del presente invento Esta combinación incluye el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, tales como artritis (osteoartritis y artritis reumatoide) asma, rinitis e inmunomodulación

Los ejemplos de moduladores del receptor glucocorticoide incluyen los conocidos en la técnica (muchos de los cuales se describieron anteriormente) así como los nuevos compuestos de Fórmula I del presente invento Más particularmente los ejemplos de moduladores del receptor glucocorticoide conocidos en la técnica incluyen pero no se limitan a ciertos compuestos no esteroides tales como 5H-cromeno[3 4 f]quinoleínas que son moduladores selectivos de receptores esteroides como se describe en la Patente de EE UU nº 5 696 127, y ciertos compuestos esteroides sustituidos en la posición 10 que poseen actividad antiglucocorticoide y algunos de los cuales tienen actividad glucocorticoide, como se describe en la Solicitud de Patente Europea Publicada nº 0 188 396, publicada el 23 de Julio de 1 986 Los ejemplos de agonistas del receptor glucocorticoide incluyen los conocidos en la tecnica tales como prednisona (17 21-dihidroxipregnano-1,4-dien-3 11,20-triona), prednilideno [(11$\beta$)-11,17,21-trihidroxi-16-metilenpregna-1 4-dien-3 20 diona] prednisolona [(11$\beta$)-11,17,21 trihidroxipregna-1 4-dien-3,20-diona] cortisona (17$\alpha$ 21-dihidroxi 4-pregnen-3 11,20-triona), dexametasona [(11$\beta$ 16$\alpha$)-9-fluoro 11 17 21 trihidroxi-16 metilpregna-1 4-dien-3,20-diona] e hidrocortisona (11$\beta$ 17$\alpha$ 21 trihidroxi-pregn 4-en-3 20-diona) Estos compuestos, que son agonistas del receptor glucocorticoide, se administrarán generalmente en forma de una unidad de dosificación con una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto Por ejemplo la prednisona o un fármaco equivalente puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg dependiendo del estado, la hidrocortisona puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 mg dependiendo del estado y la dexametasona puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 16 mg dependiendo del estado Estas dosis se administrarán típicamente de una a dos veces al día y con fines de mantenimiento, algunas veces en días alternos

Para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer puede usarse cualquier fármaco colinomimético tal como donepizilo como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede utilizarse cualquier fármaco antiparkinsoniano, tal como L-dopa, bromocriptina o selegilina, como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de la ansiedad puede usarse cualquier fármaco ansiolitico tal como benzodiazepina valium o librium, como segundo compuesto en

el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de la depresión puede usarse cualquier antidepresivo triciclico tal como desipramina o cualquier inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI del inglés selective serotonin reuptake inhibitor) tal como hidrocloruro de sertralina o hidrocloruro de fluoxetina como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

Para el tratamiento de sicosis, puede usarse cualquier fármaco antisicótico típico o atípico, tal como haloperidol o clozapina como segundo compuesto en el aspecto de combinación de este invento

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier inhibidor de aldosa reductasa como segundo compuesto La expresión inhibidor de aldosa reductasa se refiere a un compuesto que inhibe la bioconversión de glucosa en sorbitol catalizada por la enzima aldosa reductasa Dicha inhibición es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares [J Malone Diabetes 29 861-864 1 980 "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control' (Sorbitol en glóbulos rojos un indicador de control diabético)] A continuación se describen, y se hace referencia a, una diversidad de inhibidores de aldosa reductasa sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros inhibidores de aldosa reductasa Los ejemplos de inhibidores de aldosa reductasa utiles en las composiciones y métodos de este invento incluyen, por ejemplo zopolrestat y otros compuestos tales como los revelados y descritos en el Documento PCT/IB99/00206 presentado el 5 de Febrero de 1 999 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia) y cedido al presente cesionario

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier inhibidor de glucógeno fosforilasa como segundo compuesto La expresión "inhibidor de glucógeno fosforilasa se refiere a cualquier sustancia o agente o cualquier combinación de sustancias y/o agentes que reduce, retrasa o elimina la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa La acción enzimática actualmente conocida de la glucógeno fosforilasa es la degradación del glucógeno por catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico a glucosa 1-fosfato y una macromolécula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo menos que la macromolécula de glucógeno original (hacia la dirección de glucogenólisis) Dichas acciones son fácilmente determinadas por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (por ejemplo, como se describe en el Documento

PCT/IB99/00206 presentado el 5 de Febrero de 1 999) En las siguientes solicitudes de Patente Internacional publicadas WO 96/39384, publicada el 12 de Diciembre de 1 996, y WO 96/39385 publicada el 12 de Diciembre de 1 996 y en la siguiente solicitud de Patente Internacional presentada PCT/IB99/00206 presentada el 5 de Febrero de 1 999 las descripciones de las cuales se incorporan aquí por referencia se describen una diversidad de estos compuestos

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier inhibidor de sorbitol deshidrogenasa como segundo compuesto La expresión inhibidor de sorbitol deshidrogenasa" se refiere a un compuesto que inhibe la enzima sorbitol deshidrogenasa la cual cataliza la oxidación de sorbitol a fructosa Dicha inhibicion es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (como se describe en la Patente de EE UU numero 5 728 704 y en las referencias en ella citadas) A continuación se describen y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la tecnica conocerán otros inhibidores de sorbitol deshidrogenasa En la Patente de EE UU nº 5 728 704 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia) se describen pirimidinas sustituidas que inhiben la sorbitol deshidrogenasa, reducen los niveles de fructosa y/o tratan o evitan complicaciones diabéticas, tales como neuropatía diabética, retinopatía diabética nefropatía diabética, microangiopatía diabética y macroangiopatía diabética

En el aspecto de combinación de este invento puede usarse como segundo compuesto cualquier compuesto antidiabético comercializado conocido A continuación se describen, y se hace referencia a, una diversidad de dichos compuestos sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros compuestos similares Los ejemplos de dichos compuestos utiles en las composiciones y métodos de este invento incluyen, por ejemplo, insulina metformina, troglitazona (REZULIN®) y sulfonilureas tales como glipizida (GLUCOTROL®), gliburida (GLYNASE®, MICRONASE®) y clorpropamida (DIABINASE®)

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier agonista $\beta$-adrenérgico como segundo compuesto Los agentes $\beta$-adrenérgicos han sido divididos en tres categorías los subtipos $\beta_1$, $\beta_2$ y $\beta_3$ Los agonistas de receptores $\beta$ provocan la activación de la adenil ciclasa La activación de receptores $\beta_1$ produce aumentos de la frecuencia cardiaca La activación de receptores $\beta_2$ induce relajación del tejido muscular liso lo que produce una bajada de la presión

sanguínea y el inicio de temblores de musculos esqueléticos Se sabe que la activación de receptores $\beta_3$ estimula la lipólisis, que es la ruptura de triglicéridos del tejido adiposo en glicerol y ácidos grasos La activación de receptores $\beta_3$ estimula también la tasa metabólica, aumentando por ello el gasto energético En consecuencia la activación de receptores $\beta_3$ provoca la pérdida de masa grasa Por lo tanto, los compuestos que estimulan receptores $\beta$ son utiles como agentes antiobesidad Los compuestos que son agonistas de receptores $\beta_3$ ejercen una actividad hipoglucémica y/o antidiabética Dicha actividad es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (Solicitud de Patente Internacional Publicación numero WO 96/35671) A continuación se describen, y se hace referencia a diversos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros agonistas $\beta$-adrenérgicos En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 96/35671 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia) se describen compuestos, tales como aminopiridinas sustituidas, que son agonistas $\beta$-adrenérgicos En la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº 93/16189 (cuya descripción se incorpora aquí por referencia), se describe el uso de agonistas selectivos del receptor $\beta_3$ en combinación con compuestos que modifican la conducta relativa a la comida para el tratamiento de la obesidad

En el aspecto de combinación de este invento puede usarse cualquier agente antiobesidad tiromimético como segundo compuesto Estos compuestos son agonistas selectivos tisulares de hormonas tiroideas Estos compuestos son capaces de inducir una pérdida de peso por mecanismos distintos de la supresión del apetito tal como por ejemplo por estimulación de la tasa metabólica en el tejido periférico lo que a su vez produce una pérdida de peso Dicho efecto metabólico es fácilmente medido por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares A continuación se describen y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros agentes antiobesidad tiromiméticos Quien tiene una experiencia normal en la técnica sabe bien que la selectividad del efecto termógeno es un requisito importante para un agente terapéutico util en el tratamiento de por ejemplo la obesidad y estados relacionados

Cualquier compuesto que modifique la conducta relativa a la comida puede ser usado como segundo compuesto de este invento Los compuestos que modifican la conducta relativa a la comida incluyen los agentes anoréxicos, que son compues-

tos que disminuyen el apetito Dichas clases de agentes anoréxicos son bien conocidas por quien tiene una experiencia normal en la técnica A continuación se describen y se hace referencia a, una diversidad de estos compuestos sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros agentes anoréxicos Ademas, los agentes siguientes son agentes antiobesidad fenilpropanolamina efedrina seudoefedrina fentermina, un antagonista del neuropéptido Y (en adelante denominado "NPY"), un agonista de la colecistoquinina A (en adelante denominada CCK A del inglés cholecystokinin-A), un inhibidor de la reabsorción monoamínica (tal como sibutramina) un agente simpatomimético un agente serotoninérgico (tal como dexfenfluramina o fenfluramina), un agonista de dopamina (tal como bromocriptina), un agonista o agente mimético del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos, un compuesto análogo de la hormona estimuladora de melanocitos, un antagonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de melanina la proteína OB (en adelante denominada "leptina"), un compuesto análogo de leptina un antagonista de galanina, o un inhibidor o reductor de lipasa GI (tal como orlistat) Otros agentes antiobesidad incluyen inhibidores de fosfatasa 1B, agonistas de bombesina deshidroepiandrosterona o compuestos análogos de la misma, moduladores del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína ligante de urocortina y agonistas del péptido 1 de tipo glucagon (insulinotropina) Un inhibidor de la reabsorción monoamínica particularmente preferido es la sibutramina que puede prepararse del modo descrito en la Patente de EE UU nº 4 929 629 cuya descripción se incorpora aquí por referencia Los agentes serotoninérgicos preferidos incluyen fenfluramina y dexfenfluramina, las cuales pueden prepararse del modo descrito en la Patente de EE UU nº 3 198 834 cuya descripción se incorpora aquí por referencia Un agonista de dopamina particularmente preferido es la bromocriptina, la cual puede prepararse del modo descrito en las Patentes de EE UU nºs 3 752 814 y 3 752 888, cuyas descripciones se incorporan aqui por referencia Otro agente anoréxico preferido es la fentermina, la cual puede prepararse del modo descrito en la Patente de EE UU nº 2 408 345 cuya descripción se incorpora aquí por referencia

En el aspecto de combinación de este invento, puede usarse cualquier antagonista del receptor de NPY como segundo componente La expresión "antagonista del receptor de NPY" se refiere a compuestos que interaccionan con receptores de NPY e inhiben la actividad del neuropéptido Y en esos receptores, y,

por lo tanto son utiles para tratar trastornos asociados con el neuropéptido Y tales como trastornos alimentarios incluida la obesidad Dicha inhibición es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (tales como los descritos en la Solicitud de Patente Internacional, Publicacion nº WO 99/07703) Además los compuestos descritos y a los que se hace referencia más adelante son antagonistas del receptor de NPY, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán también otros antagonistas del receptor de NPY En la Solicitud de Patente Internacional Publicación numero WO 99/07703 (cuya descripción es aquí incorporada por referencia), se describen ciertas 4-aminopirrol(3 2-d)pirimidinas como antagonistas del receptor del neuropéptido Y En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 96/14307 publicada el 17 de Mayo de 1 996, la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 96/40660 publicada el 19 de Diciembre de 1 996, la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/03492 la Solicitud de Patente Internacional, Publicación nº WO 98/03494 y la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº WO 98/03493 (cuyas descripciones se incorporan aquí por referencia), se describen compuestos adicionales, tales como derivados de bencilamina sustituidos, que son utiles como ligandos específicos del neuropéptido Y

En el tratamiento terapéutico de combinación tanto los compuestos de este invento como las demás terapias farmacológicas se administran a animales mamíferos (por ejemplo hombres o mujeres) mediante métodos convencionales Como reconoceran los expertos en la técnica, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de este invento y de las demás terapias farmacológicas que se van a administrar a un paciente en un tratamiento terapéutico de combinación dependerán de diversos factores, los cuales incluyen, sin limitación, la actividad biológica deseada el estado del paciente, y la tolerancia al fármaco

Por ejemplo, el segundo compuesto de este invento, cuando se administra a un animal mamífero es dosificado en un intervalo de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de aproximada mente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, realizándose una administración unica o en forma de dosis dividida Particularmente cuando el segundo compuesto de este invento es (1) sibutramina, la dosificación de sibutramina es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente

1 mg/kg de peso corporal/día (2) dexfenfluramina la dosificación de dexfenfluramina es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/día preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/día, (3) bromocriptina la dosificación de bromocriptina es de aproximadamente 0 01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente de 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, y (4) fentermina la dosificación de fentermina es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/día Además por ejemplo como se indicó anteriormente como segundo compuesto de este invento puede usarse una cantidad de un inhibidor de aldosa reductasa que sea eficaz para las actividades de este invento Típicamente, para este invento, una dosificación eficaz para los inhibidores de aldosa reductasa está en el intervalo de aproximadamente 0 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día en dosis unicas o divididas preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día en dosis unicas o divididas

Como se indicó anteriormente, los compuestos, isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden combinarse en una mezcla con un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas utiles para tratar los estados o trastornos biológicos aquí citados en pacientes mamíferos y, más preferiblemente, pacientes humanos El vehiculo o agente diluyente particular empleado en estas composiciones farmacéuticas puede tomar una gran variedad de formas que dependen del tipo de administración deseado, tal como, por ejemplo,intravenoso, oral tópico en supositorio o parenteral Además, los compuestos, isómeros, profármacos y sales de los mismos, de este invento pueden administrarse individual o conjuntamente en cualquier forma de dosificación convencional, tal como una forma de dosificacion oral, parenteral rectal o transdérmica

Para administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de disoluciones, suspensiones, tabletas píldoras cápsulas, polvos y similares Se emplean tabletas que contienen varios excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato cálcico, junto con varios agentes disgregativos tales como almidón preferiblemente almidón de patata o tapioca, y ciertos silicatos complejos, y junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona sacarosa

gelatina y goma arábiga Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy utiles con fines de formación de tabletas También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas para cápsulas de gelatinas blanda y dura, a este respecto los materiales preferidos incluyen además lactosa, o azucar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral los compuestos, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de este invento pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes agentes saboreadores, agentes colorantes, agentes emulsivos y/o agentes suspendedores así como agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diferentes combinaciones similares de los mismos

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosificación oral más ventajosa para las composiciones farmacéuticas del presente invento

Con fines de administración parenteral pueden emplearse disoluciones en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como disoluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua Dichas disoluciones acuosas pueden ser adecuadamente tamponanadas, si fuera necesario y el agente diluyente líquido puede ser hecho primero isotónico con disolución salina o glucosa suficientes Estas disoluciones acuosas son especialmente adecuadas con fines de inyecciones intravenosa intramuscular, subcutánea e intraperitoneal A este respecto los medios acuosos estériles empleados son fácilmente obtenibles mediante técnicas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica

Con fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica) se preparan disoluciones estériles diluidas acuosas o parcialmente acuosas (normalmente con una concentración de aproximadamente 0,1% a 5%), similares por lo demás a las anteriores disoluciones parenterales

Para administración tópica los compuestos del presente invento pueden formularse usando bases humectantes suaves tales como unguentos y cremas Vaselina, vaselina más siliconas volátiles, lanolina y emulsiones de agua en aceite son ejemplos de bases adecuadas para ungüentos

Los métodos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o, a la luz de esta descripción serán evidentes para los expertos en la técnica Para ejemplos de métodos para

preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington s Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company Easter, Pennsylvania EE UU , 15ª edición (1 975)

Las composiciones farmacéuticas y los compuestos isómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos del presente invento se administrarán generalmente en forma de una unidad de dosificación (por ejemplo una tableta capsula etc ) con una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho compuesto profármaco o sal del mismo, de aproximadamente 0,1 μg/kg de peso corporal a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más particularmente de aproximadamente 1 μg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, y muy particularmente de aproximadamente 2 μg/kg a aproximadamente 100 mg/kg Más preferiblemente se administrará un compuesto del presente invento en una cantidad de aproximadamente 0 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, y muy preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal Como reconocerán los expertos en la técnica la cantidad concreta de composición farmacéutica acorde con el presente invento, administrada a un paciente dependerá de diversos factores los cuales incluyen, sin limitación, la actividad biológica deseada el estado del paciente y la tolerancia al fármaco

Puesto que el presente invento tiene un aspecto que se refiere al tratamiento de las enfermedades/estados aquí descritos con una combinación de ingredientes activos que pueden ser administrados separadamente, el invento se refiere también a combinar composiciones farmacéuticas distintas en forma de conjunto El conjunto comprende dos composiciones farmacéuticas distintas un compuesto de Fórmula I, un isómero del mismo un profármaco del mismo o una sal de dicho compuesto isómero o profármaco y un segundo compuesto como el anteriormente descrito El conjunto comprende un recipiente tal como un frasco dividido o un paquete de hojas divididas El conjunto comprende típicamente instrucciones para la administración de los distintos componentes La forma de conjunto es particularmente ventajosa cuando los distintos componentes se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo oral y parenteral), se administran con intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico que prescribe la receta desea dosificar los componentes individuales de la combinación

Un ejemplo de dicho conjunto es el llamado envase blíster Los envases blíster son bien conocidos en la industria de envases y se están usando mucho para envasar formas farmacéuticas de dosificación unitarias (tabletas, cápsulas y

similares) Los envases blíster consisten generalmente en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente Durante el proceso de envase, se forman cavidades en la hoja de plástico Las cavidades tienen el tamaño y la forma de las tabletas o cápsulas que se van a envasar A continuación se ponen las tabletas o cápsulas en las cavidades y se cierra herméticamente la hoja de plástico por la cara opuesta a la dirección en que se formaron las cavidades con la lámina de material relativamente rígido Como resultado las tabletas o cápsulas quedan encerradas en las cavidades existentes entre la hoja de plástico y la lámina La resistencia de la lámina es preferiblemente tal que las tabletas o cápsulas pueden ser sacadas del envase blíster aplicando manualmente presión sobre las cavidades de modo que se forme una abertura en la lámina por la parte de la cavidad La tableta o cápsula puede ser entonces sacada a traves de dicha abertura

Puede ser deseable proporcionar al conjunto un sistema auxiliar de memoria en forma de, por ejemplo numeros próximos a las tabletas o cápsulas, de modo que los numeros correspondan a los días del régimen en el que deben ingerirse las tabletas o cápsulas así especificadas Otro ejemplo de dicho sistema auxiliar de memoria es un calendario impreso en el cartón que diga por ejemplo "Primera Semana, Lunes, Martes Segunda Semana, Lunes, Martes ", etc Serán muy evidentes otras variaciones de los sistemas auxiliares de memoria Una dosis diaria" puede ser una unica tableta o cápsula o varias píldoras o cápsulas para tomar en un dia dado Además una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I (o de un isómero profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) puede consistir en una tableta o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varias tabletas o cápsulas, y viceversa El sistema auxiliar de memoria debería reflejar esto

En otra realización específica del invento, se proporciona un dispositivo distribuidor destinado a distribuir las dosis diarias una cada vez, en el orden de su uso previsto Preferiblemente el dispositivo distribuidor está provisto de un sistema auxiliar de memoria para facilitar más la conformidad con el régimen Un ejemplo de dicho sistema auxiliar de memoria es un contador mecánico que indica el numero de dosis diarias que se han distribuido Otro ejemplo de dicho sistema auxiliar de memoria es un microchip de memoria alimentado por batería y acoplado a una pantalla de cristal líquido o a una señal de recuerdo audible, que, por ejemplo lee la

fecha en que se ha tomado la ultima dosis diaria y/o recuerda al paciente cuando ha de tomarse la siguiente dosis

Los párrafos siguientes describen formulaciones, dosificaciones etc ejemplares utiles para animales no humanos La administración de compuestos de este invento puede efectuarse oralmente o no oralmente tal como por ejemplo por inyección Se administra una cantidad de un compuesto de Fórmula I un isómero un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se reciba una dosis terapeuticamente eficaz, generalmente una dosis diaria que cuando se administra oralmente a un animal, es normalmente entre 0,01 y 500 mg/kg de peso corporal preferiblemente entre 0,1 y 50 mg/kg de peso corporal Convenientemente la medicación puede ser conducida en el agua potable para que se ingiera una dosificación terapéutica del agente con el suministro diario de agua El agente puede ser directamente dosificado en agua potable, preferiblemente en forma de un concentrado líquido soluble en agua (tal como una disolución acuosa de una sal soluble en agua) Convenientemente el ingrediente activo puede ser también añadido directamente al pienso como tal o en forma de un complemento para alimentación animal también denominado premezcla o concentrado Para la inclusión del agente en el pienso se emplea más corrientemente una premezcla o concentrado de agente terapéutico en un vehículo Los vehículos adecuados son líquidos o sólidos, segun se desee tales como agua, diversas harinas tales como harina de alfalfa harina de soja harina de aceite de semilla de algodón, harina de aceite de linaza harina de mazorca y harina de maíz melaza urea, harina de huesos, y mezclas minerales como las comunmente empleadas en piensos para aves de corral Un vehículo particularmente eficaz es el propio pienso del animal es decir, una pequeña porción de dicho pienso El vehículo facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el pienso acabado con el que se mezcla la premezcla Es importante que el compuesto sea mezclado a fondo en la premezcla y, posteriormente, en el pienso A este respecto el agente puede dispersarse o disolverse en un agente oleoso adecuado tal como aceite de soja aceite de maíz aceite de semilla de algodón o similar o en un disolvente orgánico volátil, y luego mezclarse con el vehículo Se apreciará que es posible una gran variación en la proporción de material activo en el concentrado ya que la cantidad de agente en el pienso acabado puede ser ajustada mezclando la proporción apropiada de premezcla con el pienso para obtener el nivel deseado de agente terapéutico

El fabricante de piensos puede mezclar concentrados de alta potencia con un vehículo proteico, tal como harina de aceite de soja u otras harinas como se describió anteriormente, para producir complementos concentrados que sean adecuados para alimentación directa de animales En dichos casos se deja que los animales consuman el alimento habitual Alternativamente pueden añadirse directamente dichos complementos concentrados al pienso para producir un pienso acabado y nutritivamente equilibrado que contenga un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto acorde con el invento Las mezclas se combinan a fondo mediante procedimientos estándares, tales como en una mezcladora de dos cuerpos para asegurar la homogeneidad

Si el complemento se usa como un aderezo superior para el pienso, ayuda igualmente a asegurar una uniformidad de distribución del material activo a través de la parte superior del pienso aderezado

El presente invento tiene varias características veterinarias ventajosas Al veterinario o propietario de un animal doméstico que desea aumentar la magrez y recortar la grasa indeseada de los animales domésticos el presente invento proporciona el medio por el cual esto puede ser llevado a cabo A criadores de aves de corral y cerdos el uso del método del presente invento proporciona animales más magros que merecen precios más elevados en la industria cárnica

El agua potable y el pienso eficaces para aumentar el depósito de carne magra y mejorar la relación de carne magra a grasa se preparan generalmente mezclando un compuesto del invento con una cantidad de pienso para animales suficiente para proporcionar de aproximadamente $10^{-3}$ a 500 ppm del compuesto en el pienso o el agua

El pienso medicinal preferido para cerdos, ganado vacuno, ovejas y cabras contiene generalmente de 1 a 400 gramos de ingrediente activo por tonelada de pienso siendo normalmente de aproximadamente 50 a 300 gramos por tonelada de pienso la cantidad óptima para estos animales

El pienso preferido para animales domésticos tales como gatos y perros, contiene normalmente de aproximadamente 1 a 400 gramos, y preferiblemente de 10 a 400 gramos de ingrediente activo por tonelada de pienso

Para administración parenteral a animales los compuestos del presente invento pueden prepararse en forma de pasta o glóbulo y administrarse como una implantación, normalmente bajo la piel de la cabeza o de la oreja del animal en que

se busca aumentar el depósito de carne magra y mejorar la relación de carne magra a grasa

En general la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un compuesto del presente invento para proporcionar de 0 01 a 500 mg de ingrediente activo/kg de peso corporal/día al animal La dosificación preferida para aves de corral cerdos ganado vacuno, ovejas, cabras y animales domésticos está en el intervalo de 0 1 a 50 mg de ingrediente activo/kg de peso corporal/día

Pueden prepararse formulaciones en forma de pasta dispersando el compuesto activo en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, aceite de maíz o similar

Pueden prepararse glóbulos que contengan una cantidad eficaz de un compuesto del presente invento mezclando un compuesto del presente invento con un agente diluyente tal como "carbowax", cera de carnauba o similares y puede añadirse un lubricante, tal como estearato magnésico o cálcico, para mejorar el proceso de formación de glóbulos

Por supuesto se reconoce que puede administrarse más de un glóbulo a un animal para alcanzar el nivel de dosificación deseado que proporcione el aumento del depósito de carne magra y la mejora de la relación de carne magra a grasa deseados Ademas se ha hallado que pueden realizarse periódicamente implantaciones durante el periodo de tratamiento del animal con objeto de mantener el nivel apropiado de fármaco en el organismo del animal

La actividad de los compuestos del presente invento es demostrada mediante uno o más de los ensayos descritos a continuación

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para la identificación de antagonistas/agonistas del receptor glucocorticoide Se transfectan células HeLa que contienen receptores glucocorticoides humanos endógenos con un plásmido de 3xGRE luciferasa generado mediante procedimientos estándares, y un plásmido que confiere resistencia a la neomicina Se generan y caracterizan nuevas lineas celulares sensibles a glucocorticoides Una de dichas líneas celulares denominada HeLa-GRE9 es usada para determinar la actividad de los compuestos en el receptor glucocorticoi de Las células son mantenidas en suero descargado con carbón vegetal y son transferidas a placas de microtitulación de 96 pocillos un día antes del tratamiento con los compuestos de ensayo en diferentes concentraciones ($10^{12}$ a $10^{-5}$), en ausencia y presencia de agonistas del receptor glucocorticoide conocidos (es decir,

dexametasona e hidrocortisona), durante hasta 24 horas Los tratamientos se llevan a cabo por triplicado Se preparan lisados celulares y se determina la actividad luciferasa usando un luminómetro La actividad agonista se evalua comparando la actividad luciferasa de las células tratadas con el compuesto de ensayo, con la de las células tratadas con el agonista dexametasona La actividad antagonista se evalua comparando la actividad luciferasa de dexametasona en una concentración $CE_{50}$, en ausencia y presencia del compuesto de ensayo La $CE_{50}$ (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima) de la dexametasona se calcula a partir de las curvas de dosis-respuesta

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la inhibición competitiva de la unión del receptor glucocorticoide humano de Tipo II expresado en células Sf9

Protocolo de unión los compuestos se analizan mediante un ensayo de desplazamiento de unión usando el receptor glucocorticoide humano expresado en células Sf9 con $^{3}$H-dexametasona como ligando El receptor glucocorticoide humano es hecho expresarse en células Sf9 del modo descrito en Mol Endocrinology 4 209 1 990 Se lisan glóbulos que contienen células Sf9 que expresan el receptor glucocorticoide humano, en recipientes de 1 l, con 40 $\mu$l de concentrado 20 mM de AEBSF (Calbiochem, LaJolla, California, EE UU ) que contiene 50 mg/ml de leupeptina y se añaden 40 ml de tampón de homogeneización El ensayo se lleva a cabo en placas de polipropileno de 96 pocillos, en un volumen final de 130 $\mu$l que contiene 200 $\mu$g de proteína de lisado de Sf9 y $^{3}$H-dexametasona 6 9 nM (Amersham Arlington Heights, Illinois EE UU ), en presencia de compuestos de ensayo, vehículo de compuestos de ensayo (para cuentas totales) o dexametasona en exceso (dexametasona no radiactiva 7 $\mu$M para determinar la unión inespecífica), en un volumen apropiado de tampón de ensayo Todos los compuestos se analizan por duplicado en 6 concentraciones (intervalo de concentración de 0 1-30 nM o 3 1 000 nM) Los compuestos de ensayo se diluyen de un concentrado 25 mM en DMSO al 100% con EtOH al 70% y se añaden en un volumen de 2 $\mu$l Una vez que se han realizado todas las adiciones las placas son sacudidas, cerradas herméticamente con cinta obturadora e incubadas a 4°C durante la noche

Tras la incubación durante la noche, las cuentas no unidas se separan con carbón vegetal revestido con dextrano, del modo siguiente se añaden 75 $\mu$l de

carbón vegetal revestido con dextrano (5 0 g de carbon vegetal activado y 0 5 g de dextrano volumen ajustado a 100 ml con tampón de ensayo) y las placas se sacuden y se incuban a 4°C durante cinco minutos Luego se centrifugan las placas en una centrífuga refrigerada de sobremesa a la velocidad máxima durante 15 minutos Se ponen 100 µl del sobrenadante de cada pocillo en una placa de PET de 96 pocillos con 200 µl de cóctel de centelleo, y se realiza una cuenta en un contador beta (1450 MicroBeta Trilux de Wallac, Turku Finlandia)

Análisis de datos tras restar la unión inespecífica, las cuentas unidas se expresan como % de las cuentas totales La respuesta de concentración de los compuestos de ensayo es ajustada a una curva sigmoidea para determinar la $CI_{50}$ (concentración de compuesto que desplaza el 50% de las cuentas unidas)

Reactivos tampón de ensayo 2 0 ml de Tris 1 M, 0 2 ml de EDTA 0 5 mM, 77 1 mg de DTT y 0 243 g de molibdato sódico en un volumen de 100 ml de agua, tampón de homogeneización 2,0 ml de $K_2HPO_4$ 0 5 M (pH de 7,6) 20 µl de EDTA 0 5 M (pH de 8 0), 77,1 mg de DTT y 0,486 g de molibdato sódico en un volumen de 100 ml de agua

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la selectividad del receptor Se transfectan transitoriamente células T47D de ATCC que contienen progesterona humana endógena y receptores mineralcorticoides con una 3xGRE-luciferasa utilizando Lipofectamine Plus (GIBCO-DRL Gaithersburg, Maryland EE UU ) Veinticuatro horas después de la transfección las células son mantenidas en suero descargado con carbón vegetal y son transferidas a placas de microtitulación de 96 pocillos Al día siguiente, las células son tratadas con los compuestos de ensayo en diferentes concentraciones ($10^{-12}$ a $10^{-5}$), en ausencia y presencia de un conocido agonista del receptor de progesterona (progesterona) y un conocido agonista del receptor mineralcorticoide (aldosterona), durante hasta 24 horas Los tratamientos se llevan a cabo por triplicado Se preparan lisados celulares y se determina la actividad luciferasa usando un luminómetro La actividad agonista se evalua comparando la actividad luciferasa de las células tratadas con el compuesto solo con la de las células tratadas con el agonista progesterona o aldosterona La actividad antagonista se evalua comparando la actividad luciferasa de progesterona

o aldosterona en una concentración $CE_{50}$ en ausencia y presencia del compuesto La $CE_{50}$ (concentración que produce el 50% de la respuesta máxima) de la progesterona y la aldosterona se calcula a partir de curvas de dosis-respuesta

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la actividad antidiabetes y antiobesidad Se usa el ratón ob/ob diabético obeso para evaluar la actividad antidiabetes y antiobesidad de los compuestos Se administra el compuesto de ensayo durante 2 a 10 días, a machos de ratón ob/ob de 6 a 10 semanas de edad (Jackson Labs, Bar Harbor Maine, EE UU ) Se determinan los niveles plasmáticos de glucosa midiendo la glucosa de muestras obtenidas por sangría orbital La glucosa se cuantifica usando un Abbott Autoanalyzer (Abbott Incorporated Abbott Park Illinois EE UU ) La ingesta alimentaria se determina diariamente por diferencia de pesos

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar la capacidad de un compuesto para inhibir la inducción de actividad tirosina aminotransferasa (TAT) hepática por agonistas glucocorticoides en ratas conscientes

Animales se usan machos de rata Sprague-Dawley (de Charles River, Willmington, Massachusetts EE UU ) de 90 g de peso corporal (con cápsulas suprarrenales intactas o sometidos a suprarrenalectomía al menos una semana antes de la exploración) Las ratas se alojaron bajo condiciones estándares durante 7 10 dias antes de ser usadas en la exploración

Protocolo experimental Se administra el compuesto de ensayo vehículo o testigo positivo (Ru486) por vía intraperitoneal oral, subcutánea o intravenosa (vena de la cola) a las ratas (normalmente 3 por grupo de tratamiento) El vehiculo de dosificación para los compuestos de ensayo es típicamente uno de los siguientes PEG 400 al 100%, metilcelulosa al 0,25% en agua, etanol al 70% y HCl 0,1 N, y los compuestos se analizan con dosis en el intervalo de 10 a 125 mg/kg Las dosis de los compuestos se administran en un volumen de 1,0 ml/100 g de peso corporal para la vía oral o 0 1 ml/100 g de peso corporal para las demás vías de administración 10 minutos después de la administración del compuesto de ensayo se inyecta dexametasona (intraperitonealmente, 0,03 mg/kg en un volumen de 0 1 ml/100 g) o vehiculo a las ratas Para preparar la disolución de dosificación de dexametasona se disuelve dexametasona (de Sigma St Louis Missouri, EE UU ) en etanol al 100%

y se diluye la disolución con agua (final etanol al 10% agua al 90% volumen/volumen) En cada exploración se incluyen los grupos tratados con vehículo - vehículo vehículo dexametasona y Ru486 dexametasona Los compuestos se analizan frente a dexametasona sola Tres horas después de la inyección de dexametasona las ratas son sacrificadas por decapitación Se corta una muestra de hígado (0 3 g) se pone en 2 7 ml de tampón enfriado con hielo y se homogeneiza con un "polytron" Para obtener citosol se centrifuga el producto de homogeneizacion hepatico a 105 000 g durante 60 minutos y se guarda el sobrenadante a 80°C hasta su análisis Se determina la actividad TAT en 100 µl de una dilución 1 20 del sobrenadante a 105 000 g usando el método de Granner y Tomkins (Methods in Enzymology 17A 633-637 1 970) y un tiempo de reacción de 8-10 minutos La actividad TAT se expresa como micromoles de producto/min/g de hígado

Interpretación los datos de tratamiento se analizan usando un análisis de varianza (ANOVA) con un análisis posterior de diferencia menos significativa protegida (PLSD del inglés protected least significant difference) Se considera que los compuestos son activos en este ensayo si la actividad TAT en el grupo pretratado con compuesto antes de la administración de dexametasona está significativamente ($P < 0\ 05$) disminuida con respecto a la actividad TAT en el grupo tratado con vehículo-dexametasona

Lo siguiente es una descripción de un ensayo para determinar el efecto de un compuesto sobre dos genes típicos que están suprarregulados durante una respuesta inflamatoria Este ensayo, la inhibición glucocorticoide de interleuquina 1 (Il 1) induce la producción de metaloproteinasa 1 matricial (MMP-1, del inglés, matrix metaloproteinase-1) e interleuquina 8 (Il-8) en células de condrosarcoma humano, se lleva a cabo del modo siguente se utilizan células SW 1353 de condrosarcoma humano (obtenidas de ATCC) de la pasada 12 a la pasada 19 en un ensayo en formato de 96 pocillos Las células se cultivan hasta confluencia en placas de 96 pocillos, en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) con suero bovino fetal al 10%, y se incuban a 37°C con $CO_2$ al 5% Después de 24 horas, el medio que contiene suero es separado y es sustituido por 200 µl/pocillo de DMEM que contiene 1 mg/l de insulina, 2 g/l de producto de hidrólisis de lactalbumina y 0,5 mg/l de acido ascórbico realizándose otra incubación a 37°C con $CO_2$ al 5% A la mañana

siguiente el medio exento de suero es separado y es sustituido por 150 µl/pocillo de medio fresco, exento de suero, que contiene +/- 20 ng/ml de Il-1β, +/- dexametasona 5 nM y +/- compuesto Todas las condiciones se completan por triplicado usando sólo los 60 pocillos interiores de la placa de 96 pocillos Los pocillos exteriores de la placa contienen 200 µl de DMEM exento de suero Las placas se incuban a 37°C con $CO_2$ al 5% 24 horas después de la adición de Il-1 se saca una muestra de 25 µl de cada pocillo bajo condiciones asépticas, para el análisis de la producción de Il-8 Las muestras se guardan a -20°C hasta el momento del análisis La producción de Il-8 se evalua usando el sistema ELISA Quantikine de R&D Systems (D8050) para Il-8 humana sobre muestras diluidas 60 veces en el RD5P Calibrator Diluent, siguiendo el protocolo del fabricante El porcentaje del testigo de Il-1 medio es determinado para la media de cada una de las muestras triplicadas después de la sustracción de la señal media de las células no tratadas Las $CI_{50}$ son determinadas a partir de gráficos lineales logarítmicos del porcentaje de testigo frente a la concentración de inhibidor 72 horas después de la adición de Il-1, el medio restante es recogido y guardado a 20°C hasta el momento del análisis de la producción de MMP-1 La produccion de MMP 1 es evaluada mediante el sistema ELISA Bio-Trak de Amersham (RPN2610) para MMP 1 sobre 100 µl de muestra neta, siguiendo el protocolo del fabricante

El porcentaje del testigo de Il-1 medio es determinado para la media de cada una de las muestras triplicadas después de la sustracción de la señal media de las células no tratadas Las $CI_{50}$ son determinadas a partir de gráficos lineales logarítmicos del porcentaje de testigo frente a la concentración de inhibidor Se ha demostrado que la dexametasona es un buen inhibidor testigo positivo de la expresión tanto de Il 8 como de MMP-1 ($CI_{50}$ = 5 nM)

Se prefieren los compuestos del presente invento siguientes

2-fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-,

Acido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-

(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil , [4bS-(4bα 7α 8aβ)]

2-fenantrenol 1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2 (1-propinil) 7 (4-piridinilmetoxi)- [2R (2α,4aα,10aβ)]-,

2-fenantrenol 1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1 propinil)-7 (2 piridinilmetoxi)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

2-fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro 7-hidroxi N [(2 metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2 metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil-N (2-piridinilmetil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3 piridinilmetoxi)-2 (3 3 3 trifluoropropil)-, [2S-(2α,4aα,10aβ)]-

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi] 4a-(fenilmetil)-2-(3 3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2α,4aα,10aβ)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N [(2 metil-3-piridinil)metil] 4b-(fenilmetil) 7-(3,3,3-trifluoropropil)- (4bS,7S 8aR)-

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7--hidroxi-7-metil-N-[(2-metil-3 piridinil)metil] 4b-(fenilmetil) , (4bS,7R,8aR)-

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-metil 4b (fenilmetil) N-3 piridinil- (4bS 7R 8aR)-,

2-fenantrenol 1 2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil) 2-(trifluorometil)- (2R,4aS 10aR)- y

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi N [(2-metil-3-piridinil)metil]-4b (fenilmetil)-7-(trifluorometil)-, (4bS,7R,8aR)-

## EJEMPLOS

**Preparación 1** **1 Bencil-6-metoxi-3 4-dihidro-1H-naftalen-2-ona**

Se calentó a reflujo durante la noche, sobre un colector Dean-Stark una disolución de 51 g (0,289 moles) de 6-metoxi-2-tetralona de Fórmula A-1 en la que D es C $R_{10}$ es metoxilo y cada uno de $R_{14}$ $R_{15}$ y $R_{16}$ es H y 24 2 ml (0,289

moles) de pirrolidina en 1 5 l de tolueno Tras la eliminación azeotrópica del agua la mezcla de reaccion fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada hasta un aceite y el residuo fue disuelto en 725 ml de dioxano Se añadieron 52 ml (0 434 moles) de bromuro de bencilo a esta disolución y se calentó la disolución resultante a reflujo durante la noche Se añadió agua (100 ml) a la disolución y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas más La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiental, vertida en un disolución 1 N de HCl y sometida 3 veces a extracción con EtOAc Las capas orgánicas fueron lavadas con $H_2O$ y con una disolución saturada de $NaHCO_3$, y luego fueron secadas sobre $Na_2SO_4$ filtradas y evaporadas hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 15% en hexanos, para obtener 65,2 g del producto del título de esta Preparación en forma de aceite amarillo (85%), IR (neto) 2 937 1 712 1 500 cm $^{1}$ Resonancia magnética nuclear de $^{1}H$ ($^{1}H$-NMR, del inglés $^{1}H$-nuclear magnetic resonance) (400 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 2,41-2,59 (m, 3H), 2,76 (dt, 1H, J = 5,4, 15,5) 3,15-3 70 (m 2H) 3 67 (t 1H, J = 6,3), 3,77 (s, 3H), 6 67-6 70 (m, 2H), 6 81 (d, 1H J = 8 1) 6 87-6 89 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), $^{13}C$-NMR (100 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 27,44 38,19 39 19 54 13 55,14 112,11, 112,96, 126 30 128,07, 128,26 129 35 129 53 138,05, 138,20, 158,30, 212,41, espectrometría de masas (MS del inglés, mass spectrometry), m/z 267 $(M+H)^+$

**Preparación 2** **1(R)-Bencil-6-metoxi-1(S) (3-oxo-butil)-3 4-dihidro 1H naftalen-2-ona**

Se calentó a reflujo durante la noche, sobre un colector Dean Stark, una disolución de 62 g (0,23 moles) del producto del título de la Preparación 1 y 28 ml (0,23 moles) de (S) (-)-alfa-metil-bencilamina recién destilada en 100 ml de tolueno Tras la eliminación azeotrópica del agua, se enfrió la disolución imínica a 0°C y se añadieron gota a gota a la disolución 21 ml (0,26 moles) de metil-vinil-cetona recién destilada La disolución fue agitada a 0°C durante 30 minutos y luego fue calentada a 40°C durante la noche Se enfrió la disolución de reacción a 0°C, se añadieron 17 ml de ácido acético y 14 ml de $H_2O$ y se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental durante 2 horas Se vertió la disolución en $H_2O$ y se sometió tres veces la mezcla a extracción con EtOAc Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl 1 N, $H_2O$ y una disolución saturada de $NaHCO_3$

y luego fueron secadas sobre $Na_2SO_4$ filtradas y evaporadas hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía en $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% a EtOAc al 35% en hexanos, para obtener 48 g del producto del título de esta Preparación en forma de sólido amarillo $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 1 38 (s 3H) 1 40 1 51 (m, 2H), 1,64 (ddd 1H J = 2 1 4 5 13) 1 97 (s ancho 1H) 2 20 (dt, 1H, J = 4,5, 13), 2,59 (d 1H, J = 6 6) 3 08 (d 1H J = 18) 3 16 (d 1H J = 16), 3,33 (dd, 1H, J = 6 6, 18), 3,62 (d 1H J = 16) 3 72 (s 3H) 6 57 (d 1H J = 2 5), 6 67 (dd, 1H, J = 2 5, 8 8) 7,00-7,23 (m, 6H) $^{13}$C NMR (100 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 27,90 32 79, 34,40 38 43 41,49 53,51, 55,12, 58,47 79 06 112 05 113 09 125 37 127 63, 127 69, 130,27, 132 21 135 45 138,65 157 88 213 49 MS m/z 337 $(M+H)^+$, 319 $(M-OH)^+$

**Preparación 3** **1(S) Bencil-6-metoxi-1(R)-(3-oxo-butil) 3 4-dihidro-1H-naftalen-2-ona**

El producto del título de esta Preparación se preparó usando un método análogo al de la Preparación 2 utilizando (R)-(+)-alfa-metil-bencilamina en la formación de la imina inicial Partiendo de 4,64 g de 1 bencil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona, se produjeron 3 58 g del producto del título de esta Preparación en forma de sólido amarillo $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 1,38 (s 3H) 1 40-1,51 (m, 2H) 1 64 (ddd 1H, J = 2 1, 4 5, 13), 1,97 (s ancho, 1H), 2 20 (dt, 1H J = 4 5 13) 2,59 (d, 1H J = 6 6), 3,08 (d, 1H J = 18) 3 16 (d 1H J = 16) 3 33 (dd 1H J = 6 6 18) 3 62 (d 1H J = 16) 3 72 (s 3H), 6,57 (d 1H J = 2,5) 6 67 (dd, 1H J = 2,5, 8,8) 7,00-7,23 (m, 6H), $^{13}$C-NMR (100 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 27,90 32 79 34 40, 38,43, 41,49, 53,51, 55,12, 58,47, 79 06 112,05, 113 09 125 37 127 63 127 69 130 27 132 21 135 45 138 65, 157,88 213 49 MS m/z 337 $(M+H)^+$ 319 $(M-OH)^+$

**Preparación 4** **2(3H)-Fenantrenona 4a-[(4-isopropilaminofenil)metil]-4,4a 9,10-tetrahidro-7-hidroxi-, (S)-**

Se añadieron 373 mg de $NaBH(OAc)_3$ a temperatura ambiental, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución agitada de 200 mg del producto del título de la Preparación 18 en 0,216 ml de AcOH, 3 ml de acetona y 3 ml de dicloroetano Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas y luego se sofocó la reacción con una disolución saturada de $NaHCO_3$ La mezcla fue sometida

a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente, proporcionó 108 mg del producto del título de esta Preparación en forma de polvo blanco (47%) MS m/z 362 $(M+H)^+$

**Preparación 5** **2(1H)-Fenantrenona, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-3 4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi- (4aS-cis)-**

Se sacudió durante 2 días, bajo una presión de $H_2$ de 344 7 kPa una disolución de 255 mg del producto del título de la Preparación 19 en 0 11 ml de formaldehído (37% en peso/peso), 255 mg de $Pd(OH)_2$ al 5%/C y 10 ml de EtOH La mezcla fue filtrada y fue concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 40% en hexanos, proporcionó 133 mg (48%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo blanco esponjoso MS m/z 450 $(M+H)^+$

**Preparación 6** **Ácido 1-naftalenopropanoico, 1,2 3 4-tetrahidro-6-metoxi-2-oxo-1-(fenilmetil)-, éster metílico**

Se añadieron 31 ml de NaOMe 0,5 M/MeOH, a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno a una disolución de 3,18 g del compuesto del título de la Preparación 1 en 30 ml de MeOH anhidro Se agitó enérgicamente esta disolución mientras se añadían gota a gota a -15°C 1 5 ml de acrilato de metilo recién destilado La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y luego se dejó que se asentara durante 5 minutos Se recogió el precipitado por filtración y se lavó la torta de filtración con MeOH para obtener 2 g (52%) del producto del título de esta Preparación en forma de sólido blanco MS m/z 353 $(M+H)^+$

**Preparación 7** **Ácido 1-naftalenopropanoico, 1,2 3,4-tetrahidro-6-metoxi-2-oxo-1-(fenilmetil)-**

Se calentó a reflujo durante 30 minutos, una disolución de 200 mg del producto del título de la Preparación 6 y 92 mg de $Na_2CO_3$ en 8 ml de MeOH y 10 ml de agua Se enfrió la mezcla y se ajustó su pH a aproximadamente 5 con una disolución 1 N de HCl Se añadió NaCl hasta obtener una disolución saturada La

disolución fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Se obtuvo el producto del título de esta Preparación en forma de sólido blanco con un rendimiento de 98% MS m/z 339 $(M+H)^+$

**Preparación 8** **3H-Nafto[2 1-b]piran-3-ona 1 2 4a 5,6,10b-hexahidro-8 metoxi-10b-(fenilmetil)-**

Se añadieron 67 mg de borohidruro sódico a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 199 mg del producto del título de la Preparación 7 en 5 ml de etanol La mezcla fue luego dejada en agitación durante la noche a temperatura ambiental La disolución fue luego acidificada hasta un pH de 1 con una disolución 1 N de HCl, sometida a extracción con EtOAc (x3) secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía en capa fina (TLC del inglés thin layer chromatography) de $SiO_2$, de tipo preparativa usando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporcionó 73 mg (37%) del producto del título de esta Preparación en forma de polvo blanco esponjoso MS m/z 323 $(M+H)^+$

**Preparación 9** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-{3-[4-(t-butildimetilsiloximetil)fenil] 2-propenil}- {2R-[2α,4aα(E) 10aβ]}-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 35

**Preparación 9a** **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-(2-acetaldeshidro)-4b 5 6 7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1 propinil)-2 fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

Se añadieron sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (0,12 g), trietilamina (1,8 g) y cloruro de dimetilcarbamilo (1,6 g) a una disolución agitada de 4a(2H)-fenantrenoacetaldehído 2-(1 propinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- (1 5 g) en THF Tras 18 horas, la mezcla heterogénea fue sofocada con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y fue sometida a extracción con acetato de etilo La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y fue concentrada in vacuo El aceite resultante fue purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 30-50 %/hexanos) para obtener

el compuesto del título de esta Preparación en forma de sólido incoloro (2 3 g)

**Preparación 10** **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-(2 hidroxietil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadió una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en ciclohexano (8 ml) a una disolución agitada y enfriada ( 78°C) del producto del título de la Preparación 9a (2,3 g) en tetrahidrofurano (60 ml) Tras 2 5 horas se sofocó la reacción con una disolución 0 5 M de tartrato de sodio y potasio, y se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiental La mezcla de dos fases fue sometida a extracción con acetato de etilo (3x), y los extractos combinados fueron lavados con salmuera secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo para obtener una espuma incolora Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50-75%/hexanos) proporcionó el producto del título de esta Preparación en forma de espuma incolora (1 9 g)

**Preparación 11** **8-R Sa-Bencil-6-etoxi-3 7 8 8a-tetrahidro-2H-naftalen-1 ona**

Se calentó a 80°C, durante 1,5 horas, una disolución de 8-R,Sa-bencil-3,4,8,8a-tetrahidro-2H,7H-naftalen-1,6-diona (5,0 g), ortoformiato de trietilo (13 ml), ácido p-toluenosulfónico (200 mg) y etanol (1,5 ml) en tolueno (100 ml) La disolución de reacción fue enfriada diluida en éter dietílico lavada con NaOH 1 N agua y salmuera secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener un aceite rojo Una filtración (éter dietílico al 20 %/hexanos) a través de un lecho de Florisil® proporcionó el producto del título de esta Preparación en forma de sólido rojo (5 7 g)

**Preparación 12** **(cis/trans)-8-R,Sa-Bencil 6-etoxi-3 4 4a,5,8 8a-hexahidro-2H-naftalen-1-ona**

Una disolución del producto del título de la Preparación 11 (2 g) en etanol (56 ml) fue hidrogenada sobre carbonato de estroncio al 2% (0 2 g), bajo una presión de $H_2$ de 101,3 kPa, durante 4,5 horas Tras la separación del catalizador por filtración y la concentración in vacuo del producto de filtración, los isómeros trans y cis del producto del título de esta Preparación fueron separados por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-2%/hexanos) El isómero cis (0 1 g) se separó

primero por elución mientras que el isómero trans (1 2 g) fue el predominante

**Preparación 13** **(trans)-8-R Sa-Bencil-2-bromo-6-etoxi-3 4 4a 5 8 8a-hexahidro-2H naftalen-1-ona**

Se añadió una disolución de (trans)-8-R Sa-bencil-6-etoxi-3 4 4a 5 8 8a hexahidro-2H-naftalen-1 ona (0,25 g) en tetrahidrofurano (4 ml) a una disolución agitada y enfriada (0°C) de diisopropilamiduro de litio [preparado a partir de diisopropilamina (0,17 ml) y n-butil-litio (0,42 ml, 2,5 M en hexanos)] en tetrahidrofurano (9 ml) Tras 30 minutos se enfrió la disolución a -78°C y se añadió una disolución de N-bromosuccinimida (0,2 g) en tetrahidrofurano (9 ml) Tras 1 hora, la reaccion fue sofocada con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico la mezcla de reacción fue sometida a extracción con éter dietílico, y las capas orgánicas fueron combinadas secadas sobre sulfato sódico y concentradas in vacuo El aceite resultante fue purificado por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 0-1%/hexanos) para obtener el compuesto del título de esta Preparación en forma de aceite (200 mg) El isómero cis del producto del título de la Preparación 12 puede ser hecho reaccionar análogamente

**Preparación 14** **(trans)-8a-Bencil-2-bromo-hexahidro-naftalen-1,6-diona**

Se agitó durante 2 horas una disolución del producto del título de la Preparación 13 (0,15 g) en una disolución de etanol (8 ml) que contenía ácido sulfurico concentrado al 2 5% y agua al 1% La disolución de reacción fue diluida con éter dietilico lavada con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener un aceite Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de esta Preparación en forma de sólido incoloro (53 mg) El isómero cis puede ser hecho reaccionar similarmente

**Preparación 15** **(trans)-8-R Sa-Bencil-6-etoxi-1-oxo-1,2 3 4,4a 5 8 8a-octahidro-naftalen-2-carbaldehído**

Se añadió t-butóxido potásico (15,6 ml, 1 M en THF) a una disolución agitada y enfriada (0°C) del isómero trans del producto del título de la Preparación 12 (2,1 g) y formiato de etilo (2,2 g) en tetrahidrofurano (8 ml) La disolución de reacción fue mantenida a 0°C durante 0 5 horas y a temperatura ambiental durante

6 horas sofocada con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y sometida a extracción con acetato de etilo Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo para obtener el compuesto del título de esta Preparación en forma de aceite rojo (2 3 g)

**Preparación 16** **Fenol 4-[4-(cloroetinil)-4-hidroxi-1-(fenilmetil)ciclohexil]-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 8 MS, m/z 342 $(M+1)^+$

**Preparación 17** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a,9,10,10a-hexahidro-7 hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- (4aS-cis)-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 7 MS m/z 323 $(M+1)^+$

**Preparación 18** **2(3H)-Fenantrenona 4a-[(4-aminofenil)metil]-4 4a 9 10-tetrahidro-7-hidroxi- (S)-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 3 MS m/z 321 $(M+1)^+$

**Preparación 19** **2(1H)-Fenantrenona 4a-[(3-aminofenil)metil]-3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7 hidroxi-,(4aS-cis)-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en la Preparación 5 MS, m/z 322 $(M+1)^+$

**Preparación 20** **Piridina 3-[{[(2R,4'aS 10'aR)-3 ,4 ,4'a 9' 10 ,10 a-hexahidro-4 a-(fenilmetil)espiro[oxirano-2 2 (1'H)-fenantren]-7'-il]oxi}metil]-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS m/z 413

$(M+1)^+$

**Preparación 21** **Pirdina, 3-[{[(2R 4 aS 10'aR)-3 4 4 a 9' 10' 10 a-hexahidro-4 a-(fenilmetil)espiro[oxirano-2 2 (1 H)-fenantren]-7 -il]oxi}metil]-2-metil-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS m/z 427 $(M+1)^+$

**Preparación 22** **Piridina 2-[{[(2R 4'aS 10 aR)-3' 4' 4 a 9 10 10 a-hexahidro-4'a-(fenilmetil)espiro[oxirano-2 2 (1 H) fenantren]-7 -il]oxi}metil]-**

El compuesto del título de esta Preparación se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS, m/z 413 $(M+1)^+$

**Ejemplo 1** **2(3H)-Fenantrenona, 4 4a 9 10-tetrahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)- (S)-**

Una disolución de 48 g (143 milimoles) del producto del título de la Preparación 2 y 71 ml de disolución 1 M de metóxido sódico en 100 ml de metanol fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y luego fue calentada a 75°C durante 3 horas Se enfrió la disolución a 0°C se añadieron 8 2 ml de ácido acético gota a gota y se concentró la disolución hasta un aceite El aceite fue disuelto en EtOAc, y la disolución fue lavada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y evaporada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía en $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% a EtOAc al 35% en hexanos para obtener 44 g de 2(3H)-fenantrenona 4 4a,9 10 tetrahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)-, (S)-, en forma de polvo de color blanco pálido (60% a partir de 1-bencil-6-metoxi-3 4-dihidro-1H-naftalen-2 ona) Una recristalización en EtOAc/hexano proporcionó 35 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco cristalino Punto de fusión de 101-102°C IR (neto) 1 667 1 500 $cm^{-1}$, $^1$H-NMR ($CDCl_3$, $\delta$ 1,83-1,90 (m, 1H), 2 02 (dt, 1H J = 5,5 14) 2 27 (dt 1H J = 4,3, 14), 2,44-2 51 (m 2H), 2,64-2 79 (m 3H) 3 14 (d 1H, J = 13), 3,21 (d, 1H, J = 13), 3,78 (s, 3H) 5,96 (s, 1H) 6 54 (d 1H

J = 2 6), 6,71 (d, 2H, J = 7 1), 6,77 (dd 1H J = 2,6 8 7) 7 06 7 23 (m 4H) $^{13}C$ NMR (100 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 30 71 32 10 34 62, 36,09 43,62 46 36 55 20 112 78, 112 84, 125,53 126,68, 127,96 128 12, 130 08, 133 01 137 24 137 28 157 75 169 16, 198 81 MS, m/z 319 $(M+H)^+$ Análisis calculado para $C_{22}H_{22}O_2$ C, 82,99 H, 6 96, N, O Hallado C, 83,21 H 7,08, N, <0 10

**Ejemplo 2** **2(3H)-Fenantrenona, 4 4a 9,10-tetrahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)-, (R)-**

El producto del título de esta preparación se preparó usando un método análogo al del Ejemplo 1 Partiendo de 3 53 g del producto del título de la Preparación 3, se produjeron 2,78 g del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo de color blanco pálido (51% a partir de 1-bencil-6-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2 ona) Una recristalización en EtOAc/hexano proporcionó 2,15 g del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco cristalino Todas las constantes físicas son iguales que la presentadas para el producto del título del Ejemplo 1 Análisis calculado para $C_{22}H_{22}O_2$ C 82 99 H 6 96, N, O Hallado C 83,17, H, 7 13, N, <0 10

**Ejemplo 3** **2(3H)-Fenantrenona 4 4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi 4a-(fenilmetil)-, (S)-**

Se añadieron 300 ml de una disolución 1 M de tricloruro de boro en cloruro de metileno a una disolución agitada de 40 g (0 126 moles) del producto del título del Ejemplo 1 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 1) y 46 5 g (0 126 moles) de yoduro de tetrabutilamonio en 630 ml de diclorometano a -78°C, bajo una atmósfera de $N_2$ Se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental durante 1 5 horas, se vertió la misma en hielo en exceso y se agitó rápidamente la mezcla durante la noche La mezcla fue sometida a extracción con diclorometano, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación mediante cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% a EtOAc al 60% en hexanos, proporcionó 33,3 g del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo de color blanco pálido (87%) $^1H$-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 1 81-2,00 (m 2H), 2 26 (dt 1H J = 4 2, 13), 2 40 (dd 1H J = 4 5, 18), 2,53 (ddd 1H, J = 1,7, 5 6, 14), 2 58-2 80 (m 3H) 3 20 (d, 1H J = 13), 3,26 (d, 1H J = 13), 5 92 (s, 1H), 6,45 (d 1H J = 2 5) 6 67 (dd 1H J = 2 5, 8,5), 6,76 (d, 2H J = 6,6), 7,05-7,14 (m,

4H) $^{13}C$ NMR (100 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 30 22, 32 03, 34,08, 36,04 43 73 45 97 113 76 113 91 124 50, 126,25, 127,49, 127,94, 129 84, 131 86 137 0 137 71 155 34 171 73 200 33 MS m/z 305 $(M+H)^+$

Ejemplo 4 **2(3H)-Fenantrenona, 4 4a 9,10 tetrahidro-7 hidroxi-4a (fenilmetil)- (R)-**

El producto del título de este Ejemplo se preparó usando un método análogo al del Ejemplo 3 Partiendo de 1,8 g del producto del título del Ejemplo 2, se produjeron 1 3 g del producto del título de este Ejemplo en forma sólico blanco (75%) Todas las constantes físicas son iguales que la presentadas para el producto del titulo del Ejemplo 3

**Ejemplo 5** **2,7-Fenantrenodiol 2 3 4 4a 9 10-hexahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- (2R-cis)- y 2 7-fenantrenodiol-2 3 4 4a 9 10-hexahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- (2S-trans)-**

Se añadieron 4 ml de una disolución 0 5 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolución agitada de 5 ml de THF saturado con propino gaseoso, a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 50 mg (0,16 milimoles) del producto del título del Ejemplo 3 en 2 ml de THF, y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 16 horas Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano con trietilamina al 0 5%, proporcionó 25 mg (45%) del citado primer producto del título de este Ejemplo (mayor Rf) y 5 mg (9%) del citado segundo producto del título de este Ejemplo

Las propiedades físicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes $^1H$-NMR (400 MHz, $d_6$-acetona) $\delta$ 1,67 (s 3H) 1,67 1 80 (m 2H) 2 00-2 22 (m, 2H + $d_6$-acetona), 2,26 (ddd, 1H, J = 2 9, 4,2, 7,0), 2,60 2,78 (m, 3H), 3,01 (d, 1H J = 13), 3,05 (d 1H, J = 13), 4 30 (s, 1H) 5 52 (s, 1H), 6 49 (d, 1H, J = 2,6), 6,55 (dd, 1H J =

2 6 8 5) 6 67 (d 1H J = 8,5) 6,76 6,80 (m 2H) 7 08-7 13 (m 3H) 8 06 (s 1H) $^{13}$C-NMR (100 MHz, $d_6$-acetona), $\delta$ 2 5 31,4 33 3 35 6 41 8 46 8 54 8 65 8 77,8, 83,9, 113 1 114,4, 126 0 127 4 127 7 128 4 130 6 134,0 137,2 138,7 141,1 155,1 MS m/z 327 (M-OH)$^+$

Las propiedades físicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes $^1$H-NMR (400 MHz $d_6$-acetona), $\delta$ 1,77 (s, 3H) 1 77 2 30 (m, 5H + $d_6$-acetona), 2,58-2 78 (m, 3H), 2,96 (d, 1H J = 13), 3,02 (d, 1H, J = 13), 4,06 (s 1H), 5,60 (s, 1H) 6,47 (d 1H J = 2 3), 6,56 (dd, 1H, J = 2 3, 8,3), 6 78-6,82 (m 3H) 7,10-7,14 (m, 3H), 8 03 (s 1H) $^{13}$C NMR (100 MHz $d_6$-acetona) $\delta$ 2 5, 30 9, 31 6, 35 3 41,9, 46 3, 54 6, 63 1 76,8, 84,7, 113,1 114,3, 126 0 126 7 127,4 128 4, 130 5 134 0 137 3, 138,7 142 3, 155,1, MS m/z 327 (M-OH)$^+$

**Ejemplo 6** **2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aS-trans)-**

Se condensó amoniaco (1,5 l) en un matraz de fondo redondo a -78°C, provisto de un refrigerante de reflujo de nieve carbónica a -78°C y un agitador mecánico Se añadieron 0,7 g (99 milimoles) de alambre de litio a este matraz volviéndose la disolución de color azul oscuro Se añadió una disolución de 10 g (32,8 milimoles) del producto del título del Ejemplo 3 en 400 ml de dioxano éter dietílico (1 1) a la mezcla lentamente con objeto de mantener el color azul oscuro de la mezcla de reacción Cuando se disipó el color azul se añadió una pequeña cantidad de alambre de litio a la mezcla para regenerar el color azul La cantidad total de litio añadido a la mezcla de reacción no excedió de 3,5 g (495 milimoles) Tras la adición completa de 10 g del producto del título del Ejemplo 3 se agitó la mezcla de reacción 30 minutos más y luego se añadieron 14 g de cloruro amónico sólido, observándose una disipación inmediata del color azul Se añadió $H_2O$ a la mezcla, y ésta fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% a EtOAc al 20% en hexanos para obtener 8 16 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco (81%) $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 1 52 (dt

1H J = 4 5, 13) 1 64-1 71 (m, 1H), 1,90-2 15 (m 2H), 2 27 (ddd 1H J = 2 5 3 7 15) 2 39 (dm 1H J = 15) 2,48 (ddd, 1H, J = 2 0 6 5 13) 2 72 (t 1H J = 14) 2 84 (d 1H J = 13) 2 89-3,01 (m, 3H), 3,22 (d 1H J = 13) 6 17 (d 1H J = 8,5) 6,24 (dd 1H, J = 2,5, 8,5), 6,53 (d, 1H, J = 2 5), 6 65 6 68 (m 1H) 7 04-7 13 (m 3H) $^{13}$C-NMR (100 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 27,9, 33,7 34 8 36 0 37 6 39 4 43,6 44,0, 111 3 114,6, 125,7, 127,0, 127,9, 130 5 133,4 136 8 138 0 155 1 212,7, MS m/z 307 $(M+H)^+$

**Ejemplo 7** **2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS-cis)-**

Se añadieron 0 15 g de Pd al 10%/C a una disolución de 1 g (3,6 milimoles) del producto del título del Ejemplo 3 en 75 ml de etanol y 0,27 ml de disolución 2 M de KOH Se sacudió la mezcla de reacción durante 4 horas bajo $H_2$ gaseoso a una presión de 310,3 kPa Se añadió ácido acético (0 035 ml), se filtró la mezcla a través de Celite® lavándose el Celite® con etanol, y luego se eliminó el etanol bajo presión reducida El residuo resultante fue sometido a reparto entre EtOAc y una disolución saturada de $NaHCO_3$, extraído con EtOAc, secado sobre $Na_2SO_4$, filtrado y concentrado hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando EtOAc al 25% en hexanos como eluyente para obtener 947 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco (86 %) $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 1,52-1,60 (m, 1H) 1 87 (ddd, 1H J = 4 8 11 14) 2 00 2 35 (m, 6H), 2,39 (dt, 1H, J = 5,2 14) 2 69-2,92 (m, 2H) 2 96 (d, 1H, J = 13) 3,00 (d 1H J = 13), 6 56-6 58 (m 2H), 6,88-6 92 (m 3H) 7,13-7 15 (m 3H) $^{13}$C-NMR (100 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 23,7, 25,3, 34 7, 37,2 39,6 40,3, 42 8 47 7, 113 1 115 1 127 3, 128,0, 130,5, 137 2 137 8 155,2, 213 9 MS m/z 307 $(M+H)^+$

**Ejemplo 8** **2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- y 2 7-fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$,10a$\alpha$)]-**

Se añadieron 2 5 ml de una disolución 0 5 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolución agitada de 95 mg de cis-dicloroetileno (0,98 mM) en 5 ml de THF a 0°C y se dejó que la mezcla resultante se calentara a la temperatura

ambiental durante 30 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 30 mg (0,098 milimoles) del producto del título del Ejemplo 6 en 0 65 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas más Se añadio una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación inicial por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 30 mg de un sólido de color marron claro Una purificación adicional por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano, proporcionó 20 mg (56%) del citado primer producto del título de este Ejemplo (mayor Rf) y 7 0 mg (19%) del citado segundo producto del título de este Ejemplo (menor Rf) en forma de sólidos blancos

Las características físicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 230-232°C (descomposición), $^1$H NMR (300 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 1,40 (mt, 1H, J = 14) 1 64-1 70 (m 1H) 1 80-2 13 (m 7H) 2 59 (d, 1H, J = 13), 2 93-2 97 (m 3H), 6 13 (d, 1H J = 8,5), 6,25 (dd, 1H J = 2 6, 8 5) 6 54-6 57 (m, 3H) 7 00-7,07 (m 3H), $^{13}$C NMR (75 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 25,5, 28 7 31 8 37 2 40 52 41 71 43,43 63,1 70,7, 74,1, 112,4, 116 1, 126 8, 128,3, 138 9 132 1 136 2 138 3 139,5, 156,3, MS, m/z 366 $(M+H)^+$ 349 $(M\text{-}OH)^+$

Las caracteristicas físicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 216-219°C (descomposición) $^1$H NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 1,47 (mt, 1H, J = 14) 1,56-1 62 (m 1H) 1 80-2 00 (m, 5H), 2,08 (mt 1H J = 13), 2,23 (dt 1H, J = 3 8 14), 2 59 (d, 1H, J = 13), 2 82-2,93 (m) y 2,95 (d, 1H J = 13), 6,08 (d, 1H J = 8,6), 6,20 (dd, 1H, J = 2,2, 8 6), 6,50 (d, 1H, J = 2 2) 6 54-6,56 (m 2H) 7,03-7,06 (m, 3H) $^{13}$C-NMR (75 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 25,4, 28 8, 28 9 36 0 36 7, 40,4 42 5 65 1 67 3 75 9, 112,3, 116,1, 126,8, 128,2, 128,8, 132,2, 136,3, 138,3, 139,7, 156,2 MS, m/z 366 $(M+H)^+$, 349 $(M\text{-}OH)^+$

**Ejemplo 9** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2-(1 propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)] y 2 7 fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 (1-propinil)- [2S (2α 4aβ,10aα)]-**

Se añadieron 143 ml de una disolución 1 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolución agitada de 183 ml de THF saturado con propino gaseoso, a 0°C, y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 7 3 g (23,8 milimoles) del producto del título del Ejemplo 6 en 250 ml de THF, y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% como eluyente proporcionó 4,0 g (49%) del citado primer producto del título de este Ejemplo (mayor Rf) y 2 4 g (29%) del citado segundo producto del título de este Ejemplo en forma de sólidos blancos

Las características físicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 227-229°C (descomposición) $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), δ 1,42 (mt 1H, J = 14), 1,61 (ddd 1H, J = 3 4 4 1 8 8) 1 72 (s, 3H), 1,73-1 82 (m, 2H), 1 84-2,10 (m 5H) 2 55 (d, 1H, J = 13), 2,83-2,93 (m) y 2,94 (d, 3H J = 13) 6,10 (d 1H J = 8 3) 6 23 (dd 1H J = 2,5, 8,4), 6,52-6 55 (m, 3H) 7 00-7 05 (m 3H) $^{13}$C NMR (62 MHz $CD_3OD$), δ 2,5, 24 1 27,3, 30 5 35 8 36,1 39,1 40 2, 42 4 68,9, 79 5, 82 3 110 9 114 7, 125 4 126,8, 127 5 130 7 135 1 136 9 138 3 154,8 MS, m/z 346 $(M+H)^+$ 329 $(M-OH)^+$

Las características físicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 222-223°C (descomposición) $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), δ 1 46 (mt 1H, J = 14) 1 54-1 60 (m 1H), 1 83 (s) solapa con 1,75-1,94 (m 8H), 2,08 (mt 1H, J = 13), 2 20 (dt 1H, J = 4 14) 2 57 (d, 1H J = 13), 2,88 (t, 2H J = 8 7) 2 94 (d 1H J = 13), 6,08 (d, 1H, J = 8 3), 6,20 (dd, 1H, J = 2,4 8,3), 6,50 (d 1H J = 2,4), 6,53-6,56 (m, 2H), 7,01-7 06 (m, 3H), $^{13}$C-NMR (62 MHz $CD_3OD$), δ 1,7, 24 1, 27,4, 27,6, 35,0 35,2, 36,4, 39 0 41 6

65 5 76 9 84 5 110 8 114 6 125 3 126 8 127 4, 130 7, 135 0 136 9 138 4, 154,7, MS m/z 346 $(M+H)^+$ 329 $(M-OH)^+$

**Ejemplo 10** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a,9,10 10a octahidro 4a (fenilmetil) 2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se sacudió bajo una presión de $H_2$ gaseoso de 275 8 kPa, durante 16 horas una mezcla de 975 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 9 195 mg de Pd al 10%/C y 100 mg de $K_2CO_3$ en MeOH La mezcla fue filtrada a través de Celite® y fue concentrada para obtener 945 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS m/z 368 $(M+18)^+$

**Ejemplo 11** **Pentanal 5-{[4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 72 mg de N-óxido de 4-metilmorfolina, 0,003 ml de piridina y 0 18 ml de $OsO_4$ al 2 5% en peso en t-butanol a una disolución agitada de 157 mg del compuesto del título del Ejemplo 314 posterior en 4,8 ml de dioxano y 1,2 ml de $H_2O$ y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas Se añadieron 776 mg de $NaIO_4$ a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante la noche Se vertió la mezcla de reacción en $H_2O$ y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 10% en hexanos, proporcionó 141 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS m/z 417 $(M\ 17)^+$

**Ejemplo 12** **2 Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7 {[5 (4-morfolinil)pentil]oxi}-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

Se añadieron 0,014 ml de morfolina y 109 mg de $Na_2SO_4$ a una disolución agitada de 34,6 mg del producto del título del Ejemplo 11 en 1 ml de AcOH y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos Se añadieron 24 mg de $NaHB(OAc)_3$ a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió una disolución saturada de $Na_2CO_3$ hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 8 9 La mezcla de reacción fue sometida a extracción con

EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando MeOH al 5% en diclorometano a MeOH como eluyente proporcionó 26 6 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS m/z 506 $(M+1)^+$

**Ejemplo 13** **Ácido metanosulfónico trifluoro éster 4b,5,6 7 8 8a 9 10 ooctahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2 fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 2,6 ml de anhídrido trifluorometilsulfónico a una disolución agitada de 4 14 g del citado primer compuesto del título del Ejemplo 9 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 9), 1 95 ml de 2 6-lutidina y 292 mg de 4-dimetilaminopiridina en 150 ml de diclorometano a 40°C bajo nitrógeno La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a -40°C 0,5 horas a 0°C y luego 1 5 horas a temperatura ambiental Se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 N y se sometió la mezcla a extracción con diclorometano La capa orgánica fue lavada con agua, una disolución saturada de $NaHCO_3$ y con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% en hexanos a EtOAc al 20% en hexano, proporcionó 4 4 g (77%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco $^1$H-NMR (400 MHz $C_6D_6$) $\delta$ 6 07 (d 1H, J = 8 4) 6 63 (d, 1H, J = 2 5)

**Ejemplo 14** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- éster metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Una mezcla de 1 18 g del producto del título del Ejemplo 13, 0,27 g de 1,3-bis(difenilfosfino)-propanol 2 54 ml de trietilamina y 0 1 g de acetato de paladio en 40 ml de DMF/MeOH (1 1) fue sacudida bajo una presión de monóxido de carbono de 413,7 kPa, a 70°C durante 4 horas La mezcla de reacción fue concentrada para eliminar el MeOH La mezcla fue vertida en hexano/EtOAc (1 1), lavada con salmuera al 50% secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 23% en hexanos a EtOAc al 28% en hexano proporcionó 0 79 g (82%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido

blanco MS 371 $(M\ 17)^+$

**Ejemplo 15** **2-Fenantrenocarbonitrilo 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se calentó a 90°C durante 4 horas, una mezcla agitada de 1 0 g del producto del título del Ejemplo 13, 0,4 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y 0 17 g de cianuro de zinc(II) en 9,5 ml de 1-metil 2-pirrolidinona (NMP) bajo nitrógeno La mezcla de reacción fue vertida en una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue filtrada a través de Celite® y sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos, proporcionó 0 64 g (86%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 338 $(M-17)^+$

**Ejemplo 16** **2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de una disolución de 300 mg del producto del título del Ejemplo 13 70 mg de 1,1 -bis(difenilfosfino)ferroceno y 28 mg de acetato de paladio en THF durante 5 minutos Bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió la disolución a -78°C y se añadieron 3 78 ml de una disolución 0 5 M de bromo 2-piridilzinc en THF La disolución fue calentada a la temperatura ambiental y luego fue calentada a 70°C durante la noche Tras enfriamiento a la temperatura ambiental, se añadió una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 173 mg (67%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 17** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5 6 7 8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS (4bα,7α,8aβ)]-**

Se añadieron 0 26 ml de KOH 2 N a una disolución agitada de 170 mg del

producto del título del Ejemplo 14 en 4 ml de THF y se calentó la disolución resultante a reflujo durante 3 días Se añadieron 0 75 ml más de KOH 2 N y se calento la mezcla a reflujo durante la noche La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental diluida con una pequeña cantidad de agua y lavada con éter dietílico La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad para obtener 155 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 357 $(M-17)^+$

**Ejemplo 18** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil) , [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 0 1 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en hexano a una disolución agitada de 1-(3-aminopropil)imidazol en 1 ml de diclorometano a 0°C, bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 20 mg del compuesto del titulo del Ejemplo 14 en 1 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante 6 horas y luego fue apartada del calor y fue agitada a temperatura ambiental durante 3 días Se añadió gota a gota HCl 1 N a la mezcla de reacción hasta que la capa acuosa tuvo un pH de aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 22 mg (88%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 483 $(M+1)^+$

**Ejemplo 19** **2-Fenantrenometanol 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-α,α-dimetil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

Se añadieron 0 77 ml de una disolución 1 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico a una disolución agitada de 100 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 2 ml de THF a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 2 horas calentada a la temperatura ambiental y agitada 1 hora más Se añadieron 1 2 ml de una disolución 1 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico a la mezcla

de reacción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 1 hora Se añadió una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos proporcionó 80 5 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de solido blanco MS 371 $(M-17)^+$

**Ejemplo 20** **2 Fenantrenometanol 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 0 39 ml de una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano a una disolución agitada de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 2 ml de diclorometano a -78°C, bajo $N_2$ y se agitó la mezcla resultante durante 35 minutos Se añadió gota a gota metanol (10 gotas) a la mezcla de reacción seguido de 2 ml de una disolución saturada de sal de la Rochela La mezcla fue sometida a extracción con diclorometano La capa orgánica fue lavada con $H_2O$ y con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El sólido resultante fue lavado con una pequeña cantidad de EtOAc para obtener 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 343 $(M-17)^+$

**Ejemplo 21** **2-Fenantrenometanol 4b 5 6 7 8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- α-metanosulfonato [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 0 017 ml de cloruro de metanosulfonilo y 0,02 ml de diisopropiletilamina a una disolución agitada de 20 mg del producto del título del Ejemplo 20 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 20) en 0 5 ml de THF a 0°C, bajo $N_2$ Tras 3 horas la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc lavada con $H_2O$ y con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada para obtener 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido amarillo $^1$H-NMR (400 MHz, $C_6D_6$) $\delta$ 4,79 (s, 2H)

**Ejemplo 22** **2-Fenantrenol 7-(azidometil)-1,2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 (1-propinil) [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

Se calentó a 100°C bajo $N_2$, durante 3 horas el producto del título del Ejemplo 21 (18 mg) y 20 mg de azida sódica en 0,5 ml de DMF La mezcla de reaccion fue enfriada a la temperatura ambiental diluida con EtOAc lavada con $H_2O$ y con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente, proporcionó 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco IR (neto) 2 098 $cm^{-1}$, $^1$H-NMR (400 MHz $C_6D_6$) $\delta$ 4 24 (s 2H)

**Ejemplo 23** **2-Fenantrenol 7-(aminometil)-1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]**

Se añadieron 25 mg de trifenilfosfina a una disolución agitada de 18 mg del producto del título del Ejemplo 22 en 1 ml de THF MeOH $H_2O$ (2 1 1) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 1,5 horas La mezcla de reacción fue concentrada hasta un residuo blanco Se añadió éter dietílico a este residuo y se sometió la mezcla resultante a extracción con HCl 1 N Se llevó el pH de la capa acuosa a un valor superior a 10 mediante la adición de NaOH al 15% y dicha capa fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 50% en diclorometano con trietilamina al 1%, proporcionó 10 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 360 $(M+1)^+$

**Ejemplo 24** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(1H-tetrazol-5 il)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

Se añadieron 4,7 g de óxido de dibutilestaño y 0,032 ml de trimetilsililazida a una disolución agitada de 42 mg del compuesto del título del Ejemplo 15 en 1 ml de tolueno bajo $N_2$ La mezcla resultante fue agitada a 90°C durante 7 días y luego a temperatura ambiental durante 7 días más Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* se disolvió el residuo en MeOH y se concentró la disolución *in vacuo* El residuo fue disuelto en EtOAc y la disolución fue lavada con una disolución saturada

de $NaHCO_3$, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente, proporcionó 4 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 399 $(M+1)^+$

**Ejemplo 25** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-N-metoxi-N-metil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

Se añadieron sucesivamente 53 mg de hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina 172 mg de hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida 121 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 110 mg de 4-dimetilaminopiridina a temperatura ambiental bajo $N_2$ a una disolución agitada de 168 mg del compuesto del título del Ejemplo 17 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 17) en diclorometano La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante la noche vertida en HCl 2 N y sometida a extracción con EtOAc La capa organica fue lavada sucesivamente con HCl 2 N, $H_2O$, y una disolución saturada de $NaHCO_3$, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando MeOH al 3% en diclorometano como eluyente, proporcionó 134 mg (71%) del producto del título de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS 418 $(M+1)^+$

**Ejemplo 26** **1-Propanona 1-[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

Se añadieron 0,86 ml de una disolución 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF a una disolución agitada de 119 mg del producto del título del Ejemplo 25 en 1,5 ml de THF a -78°C, bajo $N_2$ La mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante 1 hora, a 0°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiental durante 2 horas Se vertió la mezcla de reacción en HCl al 5% en EtOH y se agitó la mezcla durante 5 minutos La mezcla resultante fue vertida en salmuera y fue sometida a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 15% en hexanos a EtOAc al 20% en hexano, proporcionó 49 5 mg (48%) del producto del título de este Ejemplo en

forma de sólido blanco MS 387 $(M+1)^+$

**Ejemplo 27** **2 Fenantrenometanol *α*-etil-4b 5 6 7 8,8a 9 10 octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]-**

Se añadieron 3 2 mg de $NaBH_4$ a una disolución agitada de 32 3 mg del producto del título del Ejemplo 26 en 0 8 ml de MeOH y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 2 días Se añadieron 2 mg más de $NaBH_4$ y se calento la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas Tras enfriamiento a la temperatura ambiental se añadió $H_2O$ y se concentró *in vacuo* la mezcla para eliminar el MeOH La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 15% en hexanos como eluyente proporcionó 24 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS 371 $(M-17)^+$

**Ejemplo 28** **Ácido carbámico [4b 5,6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]- éster 1 1-dimetiletílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-**

Se calentó a reflujo durante 16 horas una disolución de 124 mg del compuesto del título del Ejemplo 17 91 mg de difenilfosforil-azida y 0 046 ml de trietilamina en 1 ml de t butanol Se concentró la disolución *in vacuo* y se disolvió el residuo resultante en EtOAc La disolución en EtOAc fue lavada con ácido cítrico al 5% $H_2O$, una disolución saturada de $NaHCO_3$, y salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 30% en hexanos a EtOAc al 50% en hexanos, proporcionó 34 1 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 328 $(M-17)^+$

**Ejemplo 29** **2-Fenantrenol, 7-amino-1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2*α* 4a*α*,10a*β*)]-**

Se añadieron 0 07 ml de ácido trifluoroacético a una disolución agitada de 20 mg del producto del título del Ejemplo 28 en 0 5 ml de diclorometano Se agitó la disolución a temperatura ambiental durante aproximadamente 1 5 horas Se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ a la disolución La mezcla resultante fue

sometida a extracción con EtOAc, lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolucion rapida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 7 5 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de solido blanco MS 328 $(M+1)^+$

**Ejemplo 30** **2-Fenantrenocarboxamida 4b-(2 3-dihidroxipropil) 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil) [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

Se añadieron 186 mg de N óxido de 4-metilmorfolina 0 008 ml de piridina y 0 47 ml de $OsO_4$ al 2 5% en peso en t-butanol a una suspensión agitada de 303 mg de 2 fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi 4b-(2 propenil) 7-(1 propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)] en 13 5 ml de dioxano y 3,3 ml de $H_2O$, y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante la noche A esta mezcla se añadieron disolución saturada de $NaHCO_3$ y disolución saturada de $NaHSO_3$ (1 1) La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada para obtener 292 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 358 $(M+1)^+$

**Ejemplo 31** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-[(2-oxo-1 3-dioxolan-4-il)metil]-7-(1-propinil)-[4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 45 mg de carbonildiimidazol a una disolución agitada de 90 mg del producto del título del Ejemplo 30 en diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 3 horas La mezcla fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 3% en diclorometano a MeoH al 5% en diclorometano para obtener 46 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 384 $(M+1)^+$

**Ejemplo 32** **4a(2H)-Fenantrenoacetaldehído 2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

Se añadieron 1 11 g de N-óxido de 4-metilmorfolina 0 045 ml de piridina y

2 8 ml de $OsO_4$ al 2 5% en peso en t-butanol a una disolución agitada de 1 77 g del compuesto del título del Ejemplo 172 posterior en 100 ml de dioxano y 25 ml de $H_2O$ y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas Se añadieron 12 g de $NaIO_4$ a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante la noche Se vertió la mezcla de reaccion en $H_2O$ y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente proporcionó 1 04 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco $^1$H-NMR (400 MHz $d_6$-acetona), $\delta$ 4 8 (s, 2H)

**Ejemplo 33** **2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-[2-(1-piperidinil)etil] [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]**

Se añadieron 0 062 ml de piperidina y 446 mg de $Na_2SO_4$ a una disolución agitada de 100 mg del producto del título del Ejemplo 32 en 1 5 ml de AcOH y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos Se añadieron 100 mg de $NaHB(OAc)_3$ en dos porciones, a esta mezcla y se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió una disolución saturada de $Na_2CO_3$ hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 8-9 La mezcla de reacción fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeoH proporcionó 95 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 388 $(M+1)^+$

**Ejemplo 34** **4a(2H)-Fenantrenoacetaldehído 2-(cloroetinil) 1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi- oxima [2R (2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

Se añadieron 147 mg de $KHCO_3$ y 141 mg de hidrocloruro de hidroxilamina a una disolución agitada de 150 mg del producto del título del Ejemplo 32 en 6 ml de MeOH La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 3 horas y luego fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 8% en diclorometano proporcionó 64 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 316 $(M-17)^+$

**Ejemplo 35** **2,7-Fenantrenodiol 2 (cloroetinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(3-fenil-2-propenil)- [2R-(2α 4aα(E) 10aβ)]-**

Se añadieron 0,65 ml de una disolución 2 5 M de butil-litio en hexano a una disolución agitada de 410 mg de bencilfosfonato de dietilo en 5 ml de THF a 78°C bajo $N_2$ La mezcla de reacción fue calentada a 0°C y fue agitada durante 1 hora Se añadieron 104 mg del producto del título del Ejemplo 32 en 2 ml de THF a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla 3,5 horas más La mezcla de reacción fue vertida en una disolución saturada de $NH_4Cl$, sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 20% en hexano, proporcionó 60 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 375 $(M-17)^+$

**Ejemplo 36** **Ácido 2-butenoico, 4-[2-(cloroetinil) 1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]- [2R-(2α 4aα(E) 10aβ)]-**

Se añadieron 11 ml de KOH 2 N a una disolución agitada de 2 2 g del compuesto del título del Ejemplo 183 posterior en 40 ml de THF y se calentó la disolución resultante a reflujo durante 4 horas La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental diluida con una pequeña cantidad de agua, y lavada con éter dietílico La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad para obtener 1 55 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 5 66 (d, 1H, J = 15) 6 67-6,80 (m 1H)

**Ejemplo 37** **Pirrolidina 1-{4-[2-(cloroetinil)-1,3,4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil}- {2R--[2α,4aα(E),10aβ]}- (Fórmula F-12, $R_2$ es OH $R_3$ es cloroetinilo $R_5$ es H, $R_8$ es H $R_9$ es H $R_{10}$ es OH cada uno de $R_7$, $R_{14}$, $R_{15}$ y $R_{16}$ es H m es 2, y $R_{12}$ y $R_{13}$ considerados junto con N son pirrolidinilo véase el Esquema F)**

Se añadieron sucesivamente 0,67 ml de pirrolidina 140 mg de diciclohexil-

carbodiimida 91 mg de hidrato de hidroxibenzotriazol y 10 mg de 4 dimetilaminopiridina a temperatura ambiental bajo $N_2$, a una disolución agitada de 168 mg del producto del título del Ejemplo 36 en diclorometano La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante la noche La mezcla fue diluida con MeOH, filtrada a través de Celite® y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de acetonitrilo al 90% y diclorometano al 10% con $H_2O$ a de 0,5% a 1%, proporcionó 90 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 414 $(M+1)^+$

**Ejemplo 38** **4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1,2,3 6 7 11b-hexahidro-9-hidroxi-11b-(fenilmetil)-**

Se calentó al aire durante 5 horas, a 210°C, una disolución de 973 mg de hidrobromuro de 2 (3-hidroxifenil)etilamina y 920 mg de ácido 5-oxo-6-fenil hexanoico en 3 ml de isopropanol El residuo resultante fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 20% en diclorometano para obtener 774 mg (56%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 307 $(M+1)^+$

**Ejemplo 39** **4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona, 1,2,3,6,7 11b-hexahidro-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-**

Se añadieron sucesivamente 3 ml de t-butóxido potásico 1 M en t-butanol y 0 35 ml de bromuro de bencilo, a una disolución agitada de 770 mg del producto del título del Ejemplo 38 en DMF La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas Se enfrió la mezcla a la temperatura ambiental y se añadió HCl 1 N La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 60% en hexanos a EtOAc al 100%, proporcionó 797 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 398 $(M+1)^+$

**Ejemplo 40** **Ácido 2H-benzo[a]quinolizina-3-carboxílico 1 3 4 6 7,11b-hexahidro 4-oxo-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil éster metílico, (3-cis)-**

Se añadieron 1 75 ml de n-butil-litio 2 5 M en hexano a una disolucion agitada de 0,61 ml de diisopropilamina en 9 ml de THF a 0°C, bajo $N_2$ La disolución resultante fue agitada durante 10 minutos a 0°C y luego fue enfriada a -78°C A esta disolución se añadieron gota a gota, durante 30 minutos, 790 mg del producto del titulo del Ejemplo 39 en 10 ml de THF La disolución resultante fue agitada a −78°C durante 30 minutos calentada a 0°C durante 2 horas y luego enfriada a −78°C A esta disolución se añadieron 0,17 ml de cloroformiato de metilo La mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos a -78°C y luego fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 1 hora Se añadieron 0,42 ml de yoduro de propilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 1 hora y luego fue calentada a temperatura ambiental durante 14 horas Se añadieron 0 5 ml más de yoduro de propilo a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla resultante a 55°C durante 4 horas La mezcla fue vertida en EtOAc y fue lavada con HCl 1 N, $H_2O$, una disolución saturada de $NaHCO_3$, y salmuera La disolución orgánica fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando EtOAc al 40% en hexanos como eluyente proporcionó 768 mg (78%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 498 $(M+1)^+$

**Ejemplo 41** **2H-Benzo[a]quinolizina-3-metanol, 1 3 4 6,7 11b-hexahidro-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil- (3-cis)-**

Se añadieron 3 ml de hidruro de litio y aluminio 1 0 M en THF a una disolución agitada de 50 mg del producto del título del Ejemplo 40 en 1 ml de THF La mezcla de reacción fue calentada a reflujo, bajo $N_2$, durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadieron lenta y sucesivamente con agitación, 0,12 ml de $H_2O$ 0 12 ml de NaOH al 15% y 0,36 ml de $H_2O$ a la mezcla de reacción Tras 5 minutos de agitación rápida la mezcla fue filtrada a través de Celite® y fue concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de MeOH al 3% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 36 mg (79%) del producto del título

de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 456 $(M+1)^+$

**Ejemplo 42** **2H-Benzo[a]quinolizina-3-metanol 1 3 4 6 7 11b hexahidro-9-hidroxi 11b (fenilmetil)-3-propil-, (3-cis)**

Se añadieron 0 05 ml de $BBr_3$ a una disolución agitada de 31 mg del producto del título del Ejemplo 41 en diclorometano a -78°C, bajo $N_2$, y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió gota a gota MeOH para sofocar la reacción Se concentró la mezcla hasta sequedad, se disolvió el residuo en MeOH y se concentró la disolución hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano con trietilamina al 0,1% a MeOH al 10% en diclorometano con trietilamina al 0 1% proporcionó un sólido blanco Este sólido fue sometido a reparto entre EtOAc y una disolución saturada de $NaHCO_3$ La capa de EtOAc fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada para obtener 10 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 2,45 (d 1H J = 12), 2,66 (d, 1H, J = 12)

**Ejemplo 43** **Ácido 2H-benzo[a]quinolizina-3-carboxílico 1,3 4 6 7 11b hexahidro-9-hidroxi-4-oxo 11b-(fenilmetil)-3-propil- éster metílico, (3-cis)-**

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 50 mg del producto del título del Ejemplo 40 63 mg de formiato amónico y 20 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbono, en 5 ml de MeOH La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiental filtrada a través de Celite® y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 50% en hexanos como eluyente proporcionó 41 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 44** **4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona 1 2 3 6 7 11b-hexahidro-3 (hidroximetil)-9-(fenilmetoxi)-11b-(fenilmetil)-3-propil- (3--cis)-**

Se añadieron 10 mg de borohidruro de litio a una disolución agitada de 50 mg del producto del título del Ejemplo 40 en 5 ml de THF bajo $N_2$ La mezcla

resultante fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiental y luego fue calentada a 40°C y agitada durante 2 horas más Tras enfriamiento a temperatura ambiental se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La disolución en EtOAc fue secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 40% en hexanos a EtOAc al 80% en hexanos proporcionó 17 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 470 $(M+1)^+$

**Ejemplo 45** **2(1H)-Fenantrenona 7-(acetiloxi)-3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-4a-(fenilmetil)- (4aS-trans)-**

Se añadieron 0 037 ml de trietilamina y 0 015 ml de cloruro de acetilo a una disolucion agitada de 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 6 en 2 ml de diclorometano y se agitó la mezcla resultante durante la noche La mezcla fue vertida en HCl 1 N y fue sometida a extracción con diclorometano La disolución en diclorometano fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 55 mg del producto del título de este Ejemplo $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 2,27 (s, 3H)

**Ejemplo 46** **Ácido 1H-benzo[e]indeno-2-carboxílico 7-(acetiloxi)-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-9b-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 3a$\alpha$ 9b$\beta$)]-**

Se añadieron 75 mg de trinitrato de talio $3H_2O$ bajo $N_2$ a una disolución agitada de 50 mg del producto del título del Ejemplo 45 en 1 ml de diclorometano y se agitó la mezcla durante la noche Se añadieron 75 mg más de trinitrato de talio $3H_2O$ a la mezcla de reacción y se agitó de nuevo la mezcla durante la noche La mezcla fue filtrada a través de Celite® y fue concentrada para obtener el producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido MS 363 $(M-1)^+$

**Ejemplo 47** **Acido 1H-benzo[e]indeno-2-carboxílico 2 3 3a 4 5 9b-hexahidro-7-hidroxi-9b-(fenilmetil)- éster metílico [2R-(2*α*,3a*α* 9b*β*)]-**

Continuando el procedimiento iniciado en el Ejemplo 46, una disolucion del producto del título del Ejemplo 46 en metanol y ácido sulfurico catalítico fue calentada a reflujo durante 4 horas bajo un extractor Soxlet cargado con tamices moleculares de 0,3 nm Tras enfriamiento a temperatura ambiental, se añadió una pequeña cantidad de $NaHCO_3$ sólido a la disolución y se concentró la mezcla hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 28 mg del producto del título de este ejemplo MS 335 $(M\ 1)^+$

**Ejemplo 48** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1H-1,2 4-triazol-1-ilmetil)- [2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]-**

Se calentó a 90°C durante 2 horas, una disolución de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 79 posterior (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) 54 mg de 1 2 4-triazol y 108 mg de carbonato potásico en 4 ml de DMF Tras enfriamiento a la temperatura ambiental se añadió una disolución saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla resultante a extracción con EtOAc La disolución en EtOAc fue secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 5% en diclorometano como eluyente proporcionó 50 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 391 $(M+1)^+$

**Ejemplo 49** **2(1H)-Fenantrenona, 4a-(2-butenil)-3,4 4a 5 8 9,10,10a-octahidro-7-metoxi-, [4aS-(4a*α*(E) 10a*β*)]**

Se condensó amoniaco (200 ml) en un matraz de fondo redondo, a -78°C provisto de un refrigerante de reflujo de nieve carbónica a -78°C, y un agitador mecánico A este matraz se añadieron 80 ml de t-butanol, seguidos de alambre de litio hasta que la disolución se volvió de color azul oscuro A la mezcla se añadió una disolución de 5 g de 2(3H)-fenantrenona, 4a-(2-butenil)-4,4a 9 10-tetrahidro 7-metoxi [S-(E)] en 80 ml de THF, lentamente con objeto de mantener el color azul oscuro de la mezcla de reacción Cuando se disipó el color azul se añadió una

pequeña cantidad de alambre de litio a la mezcla para regenerar el color azul La cantidad total de litio añadido a la mezcla de reacción no excedió de 4 g Tras la adición completa del compuesto de partida, se agitó la mezcla de reacción 40 minutos más y luego se añadieron 100 ml de una disolución saturada de cloruro amonico observándose una disipación inmediata del color azul Se añadió $H_2O$ a la mezcla y esta fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 25% en hexanos, para obtener 2 0 g del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 287 $(M+1)^+$

**Ejemplo 50** **2-Fenantrenol 4a-(2-butenil)-1,2,3 4 4a 5 8 9 10,10a-decahidro-7-metoxi-2-(1-propinil)- {2R-[2*α* 4a*α*(E) 10a*β*]}-**

Se añadieron 16,4 ml de n-butil-litio 2 5 M en hexano a una disolución agitada de 200 ml de THF saturado con propino gaseoso, a 0°C y se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno Se añadió gota a gota una disolución de 1,96 g del producto del título del Ejemplo 49 en 50 ml de THF y la mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 40 minutos Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 15% en hexanos como eluyente proporcionó 879 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 327 $(M+1)^+$

**Ejemplo 51** **2(3H)-Fenantrenona 4b-(2-butenil)-4 4a 4b 5 6 7 8 8a 9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-{4aR-[4a*α*,4b*β*(E),7*β*,8a*α*]}-, y 2(1H)-fenantrenona 4b-(2-butenil)-3 4 4b 5 6,7 8,8a,9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, {4bS-[4b*α*(E),7*α* 8a*β*]}-**

Continuando los procedimientos iniciados en el Ejemplo 50, se añadió 1 ml de HCl 2 N a una disolución agitada del producto del título del Ejemplo 50 en 20 ml de THF Tras 3 horas a temperatura ambiental, se añadió una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se sometió la mezcla a extracción con EtOAc La capa orgánica fue

secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 35% en hexanos, proporcionó 154 mg del citado segundo producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 313 $(M+1)^+$ Una purificación adicional del material de menor Rf por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de acetona al 3% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano, proporcionó 215 mg del citado primer producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 313 $(M+1)^+$

**Ejemplo 52** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}metil]-2-propil-, 7-metanosulfonato, (4aS,10aS)-, y 2 7-fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9,10 10a octahidro-4a-[{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}metil]-2 propil- (4aS,10aS)-**

Se añadieron lentamente 0,011 ml de $MeSO_2Cl$ a 0°C, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución agitada de 50 mg de 2 7-fenantrenodiol 1,2,3,4 4a 9 10,10a octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS,10aS)- en 0 039 ml de trietilamina y 3 ml de THF anhidro Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante 2 horas y luego se sofocó la reacción con agua La mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 45% en hexanos proporcionó 18 mg del citado segundo producto del título de este Ejemplo y 35 mg del citado primer producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS, m/z 540 $(M+NH_4)^+$

**Ejemplo 53** **1-Piperazinacarboxamida, N-[-4-{[1 3 4 9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-4-metil- (4aS,10aR)-**

Se añadieron 0,56 ml de una disolución 2,5 M de n-butil-litio a una disolución agitada de 97 mg de ácido carbámico, [4-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil) 4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- éster 1 1-dimetiletílico [2R-

(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, en 0 078 ml de 1-metilpiperazina y 5 ml de THF anhidro bajo una atmósfera de $N_2$ y se calentó la mezcla a 65°C Tras 2 horas la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporciono 40 mg (40%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 472 (M Me)$^+$

**Ejemplo 54** **Ácido acético [4-{[1,3 4 9 10 10a-hexahidro-2-hidroxi-7 (2-metoxi-2-oxoetoxi)-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]-metil}fenoxi]- éster metílico, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

Se agitó a temperatura ambiental durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución de 50 mg de 2,7-fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a [(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- en 5 ml de $CH_3CN$ anhidro 109,5 mg de $Cs_2CO_3$ y 0,067 ml de bromoacetato de metilo La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando EtOAc al 45% en hexanos como eluyente, proporcionó 20 mg (28%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 489 (M-17)$^+$

**Ejemplo 55** **Acetamida 2-[4-{[7-(2-amino-2-oxoetoxi)-1 3 4 9 10 10a hexahidro-2-hidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}-fenoxi]- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

Se calentó a 60°C durante la noche una disolución de 17 mg del producto del título del Ejemplo 54 en 2 ml de $NH_4OH$ acuoso, 0,5 ml de tolueno y 10 gotas de MeOH La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 2% en $CH_2Cl_2$ a MeOH al 4% en $CH_2Cl_2$ como eluyente proporcionó 5 mg (30%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 478 (M+H)$^+$

**Ejemplo 56** **2(1H)-Fenantrenona, 4a-{[-3-(dimetilamino)fenil]metil}-3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi- (4aS cis) Véase además la Preparación 5 anterior**

**Ejemplo 57** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1 propinil)-4a-{[4-(4H-1 2 4-triazol-4-il)fenil]metil}-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

Se hizo refluir durante la noche una disolución de 50 mg del producto del título del Ejemplo 776 posterior, 20 mg de dimetil-formamidaazina y 3 mg de ácido p toluenosulfónico en 5 ml de tolueno La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 1% en $CH_2Cl_2$ a MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente proporcionó 18 mg (31%) del producto del título de este Ejemplo como polvo esponjoso blanco MS, m/z 398 $(M-Me)^+$

**Ejemplo 58** **Ácido 4-morfolinacarboxílico éster 7-(cloroetinil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico (4bS,8aR)-**

A una disolución de 50 mg de 2 7-fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-, [2S-(2α,4aα 10aβ)]-, en 3 ml de THF anhidro se añadieron 0 019 ml de trietilamina y 1,7 mg de DMAP, seguidos de la adición lenta de 0,020 ml de cloruro de 4-morfolinacarbonilo a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$ La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiental durante 4 horas y luego la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos, proporcionó 57 mg (85%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 480 $(M)^+$

**Ejemplo 59** **Ácido carbámico [2 (dimetılamıno)etil]-, 4b {[3-(dimetılamino)fenil]metıl}- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro-7-hıdroxı-7 (1-propınıl)-2 fenantrenílico, [4bS (4bα,7α 8aβ)]-**

Se agitó a temperatura ambiental durante 1,5 horas, bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución de 68 mg de 2,7-fenantrenodiol 4a-{[3-(dimetılamıno)fenıl]metıl} 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahıdro-2 (1-propınıl) , (4aS 10aR)- en 64 mg de trifosgeno 0 03 ml de trietılamına y 2 ml de diclorometano anhıdro Se añadieron gota a gota 0,099 ml de N,N-dimetıletılendıamına a la mezcla y se agitó ésta durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de $CHCl_3$ al 100% y 0 1% de trietılamına a EtOH al 2% en $CHCl_3$ y 0 1% de trietılamına proporcionó 20 mg (23%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 504 $(M+H)^+$

**Ejemplo 60** **2-Fenantrenol 4a-{[3-(dimetılamıno)fenil]metıl}-1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahıdro-7-(2-hıdroxıetoxı)-2 (1-propınıl)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 1 4 mg de TBAI y 17 mg de carbonato de etileno a una disolucion de 76 mg de 2,7 fenantrenodiol 4a-{[3 (dimetılamıno)fenıl]metıl} 1 2,3,4 4a 9 10 10a-octahıdro-2-(1-propınıl) , (4aS,10aR)-, en 3 ml de DMF anhıdra y se calentó la mezcla a 100°C durante 2 horas La reacción fue sofocada con agua y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 5% en hexanos y 0,1% de trietılamına a EtOAc al 40% en hexanos y 0 1% de trietılamına proporcionó 30 mg (36%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 435 $(M+H)^+$

**Ejemplo 61** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[(3-pirazinil-1 2 4-oxadiazol 5-il)meto xi]- [2R-(2*α* 4a*α*,10a*β*)]**

Se añadieron 24 mg de NaH (60%) a una disolución de 29 mg de ácido acético {[4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi} éster metílico [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-, y 19 5 mg de pirazina-2-carboxamida-oxima en 3 ml de THF anhidro y se hizo refluir la mezcla durante la noche La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 5% en diclorometano como eluyente proporcionó 7 mg (20%) del producto del título de este Ejemplo MS m/z 507 $(M+H)^+$

**Ejemplo 62** **2-Fenantrenol, 7-[(5-amino 1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) (4aS 10aR)-**

Se añadieron 40 mg de nitrato de aminoguanidina a una disolución enfriada (0°C) de NaOMe preparada a partir de 7 mg de sodio y 1 ml de MeOH anhidro Luego se añadieron gota a gota 30 mg de ácido acético, {[4b 5 6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- éster metílico [4bS (4b*α* 7*α* 8a*β*)]-, en 1 ml de MeOH anhidro a la mezcla resultante y se hizo refluir ésta durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ La mezcla fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por TLC preparativa, usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente para obtener 11 mg (33%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 443 $(M+H)^+$

**Ejemplo 63** **Acido acético, {[4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]-**

Se calentó a 80°C durante 4 horas una disolución de 20 mg de ácido acético {[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil) 2-fenantrenil]oxi}-, éster metílico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-, y 5,36 mg de KOH en 3 ml de MeOH y 0 5 ml de $H_2O$ La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental, sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación mediante un tapón

de $SiO_2$ usando MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 18 mg (93%) del producto del título de este Ejemplo como polvo esponjoso blanco MS m/z 387 $(M-17)^+$

Ejemplo 64 **Acetonitrilo, {[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 0 056 ml de bromoacetonitrilo bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 54 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8) y 8 mg de NaH al 60% en 5 ml de $CH_3CN$ anhidro La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de acetona al 0 5% en $CH_2Cl_2$ a acetona al 1% en $CH_2Cl_2$, proporcionó 46 mg (76%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z $(M-17)^+$

Ejemplo 65 **2-Fenantrenol, 7-(2 bromoetoxi)-1 2 3,4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 0 125 ml de 1 2-dibromoetano, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 5 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 y 7 mg de NaH al 60% en 5 ml de $CH_3CN$ anhidro La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 20% en hexanos proporcionó 29 mg (44%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 453 $(M+H)^+$

**Ejemplo 66** **2-Fenantrenol 1 2 3,4 4a 9 10 10a octahidro-4a (fenilmetil) 2-(1-propinil)-7-(1H-tetrazol 5-ilmetoxi)- [2R (2α 4aα 10aβ)]- (véase el Esquema B B-7 → B-10)**

Se agitó a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$, una disolución de 0 019 ml de $TMSN_3$ y 0 067 ml de $Me_3Al$ en 5 ml de tolueno anhidro A la disolución resultante se añadieron 43 mg del producto del título del Ejemplo 64 en 1 ml de tolueno lentamente para mantener la temperatura por debajo de 5°C Luego se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental y se calentó dicha mezcla a 80°C durante la noche La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y la reacción fue sofocada con 5 ml de HCl al 10% y 5 ml de EtOAc La fase acuosa fue acidificada con HCl 1 N hasta un pH de aproximadamente 3 y fue sometida a extracción con EtOAc (x3) secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 1% en $CH_2Cl_2$ y un par de gotas de AcOH a MeOH al 10% en $CH_2Cl_2$ y un par de gotas de AcOH, proporcionó 17 mg (36%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 427 $(M-H)^+$

**Ejemplo 67** **2-Fenantrenol 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[2-(4-metil 1-piperazinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) [2R--(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 0 015 ml de 1 metilpiperazina, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 65 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 65) 8 mg de $Na_2CO_3$ anhidro y 12 mg de NaI en 2 ml de DMF anhidra La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 19 mg (60%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 473 $(M+H)^+$

**Ejemplo 68** **Etanimidamida N-hidroxi-2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 8 mg de $NH_2OH$ HCl a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 64 y 22 mg de $K_2CO_3$ en 2 ml de EtOH anhidro y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 horas Luego se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo por TLC preparativa usando MeOH al 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente para obtener 11 mg (34%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo blanco MS m/z 419 $(M+H)^+$

**Ejemplo 69** **2-Fenantrenol 7-[{5-[(dimetilamino)metil]-1 2 4-oxadiazol 3-il}metoxi]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil) 2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se calentó a 60°C durante 20 minutos, una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 3 mg de NaH al 60% en 3 ml de THF anhidro Se enfrió la disolución a la temperatura ambiental y se añadieron 0,02 ml de etil N,N dimetilglicocola a la disolución La mezcla resultante fue calentada a reflujo durante 1 hora y luego fue enfriada a la temperatura ambiental, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa, usando acetona al 10% en $CH_2Cl_2$ y 0 05% de $NH_4OH$ como eluyente proporcionó 4 mg (11%) del producto del título de este Ejemplo MS m/z 486 $(M+H)^+$

**Ejemplo 70** **1 2 4-Oxadiazol-5(2H)-ona, 3-[{[4b 5 6 7 8,8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}metil]-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron lentamente 0,014 ml de clororformiato de 2-etilhexilo a 0°C bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 30 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) 0,006 ml de piridina y 1 ml de DMF anhidra en 2 ml de xileno Una vez agitada la mezcla de reacción durante 30 minutos, fue diluida con agua sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Se disolvió el residuo en xileno y se hizo refluir la disolución durante 2 días Luego se concentró la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo

mediante TLC preparativa en $SiO_2$, usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente para obtener 6 mg (19%) del producto del título de este Ejemplo MS m/z 443 $(M H)^+$

Ejemplo 71 **1 2 4-Oxadiazol-5(2H)-tiona 3-[{[4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}metil]- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-**

Se añadieron 14 mg de 1,1-tiocarbonildiimidazol, a temperatura ambiental a una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 0,029 ml de DBU en 2 ml de $CH_3CN$ anhidro y se agitó la mezcla durante 1,5 horas La disolución fue diluida con agua el pH fue ajustado a aproximadamente 4 con HCl al 10% y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 12 mg (54%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 459 $(M-H)^+$

Ejemplo 72 **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro 7-[{5-[2-(4 morfolinil)etil]-1 2 4-oxadiazol-3-il}metoxi]-4a-(fenilmetil)-2 (1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]**

Se añadieron 0 023 ml de 4-morfolinapropionato de metilo a una disolucion de 30 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 3 mg de NaH al 60% en 3 ml de THF anhidro y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas La disolución fue enfriada filtrada y concentrada hasta sequedad, y el residuo fue purificado por TLC preparativa usando acetona al 20% en $CH_2Cl_2$ y unas cuantas gotas de $NH_4OH$ como eluyente, para obtener 14 mg (36%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 542 $(M+H)^+$

Ejemplo 73 **Ácido carbamotioico, dimetil-, éster S-[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-**

Se hizo refluir durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución

de 55 mg de ácido carbamotioico dimetil ester O [4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7 hidroxi-4b (fenilmetil) 7 (1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS (4bα 7α,8aβ)]- en 2 ml de éter fenólico La disolución fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por TLC preparativa usando MeOH al 2% en $CH_2Cl_2$ como eluyente para obtener 5 mg del producto del título de este Ejemplo MS, m/z 434 $(M+H)^+$

**Ejemplo 74** **2 Fenantrenol 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) 7-(piraziniloxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

Se añadieron 0 01 ml de cloropirazina a 0°C, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 30 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 4 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La mezcla de reacción fue luego calentada a 60°C durante 2 horas La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida en $SiO_2$ usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 25% en hexanos, proporcionó 20 mg (54%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 426 $(M+2)^+$

**Ejemplo 75** **2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-7-{[2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]oxi}-4a-(fenilmetil) 2 (1-propinil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

Se calentó a 65°C durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ una disolución de 12 mg de 2-fenantrenol, 7-[(4-cloro-2-pirimidinil)oxi] 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2α 4aα,10aβ)] y 0 011 ml de morfolina en 2 ml de THF anhidro La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando EtOAc al 50% en hexanos

**Ejemplo 76** **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro 4a (fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 18 mg de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 30 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 8 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 4% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, proporcionó 32 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 438 $(M+H)^+$

**Ejemplo 77** **2(1H)-Fenantrenona 3 4,4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)- O-etiloxima**

Se añadieron 96 mg de hidrocloruro de O-etilhidroxilamina a una disolución de 150 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 80 mg de acetato sódico en 5 ml de EtOH y se calentó la mezcla a 70°C durante 30 minutos La disolución fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por cromatografía de resolución rápida en $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 5% en hexanos con 0 1% de $Et_3N$ a EtOAc al 7% en hexanos con 0,1% de $Et_3N$ para obtener 148 mg (86%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 350 $(M+H)^+$

**Ejemplo 78** **2-Fenantrenol 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-4b-[(4 hidroxifenil)metil]-7-propilidén- [4bS-(4bα 7Z 8aα)]-**

Se añadieron gota a gota 0,44 ml de una disolución 1 M de bis(trimetilsilano)amiduro sódico en éter dietílico a temperatura ambiental, bajo una atmosfera de $N_2$ durante 10 minutos a una disolución de 170 mg de bromuro de propiltrifenilfosfonio en 3 ml de DMSO anhidro Se añadió gota a gota una disolución de 35 mg del producto del título de la Preparación 17 en 1,5 ml de DMSO a la disolución resultante y se calentó la mezcla A 70°C durante la noche La reacción

fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida en $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 25% en hexanos proporcionó 34 mg (89%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 349 $(M+H)^+$

**Ejemplo 79** **Espiro[oxiran-2 2'(1'H)-fenantren]-7 -ol-3',4 4 a 9 10',10'a-hexahidro-4'a-(fenilmetil) [2'R-(2'*α* 4 a*α* 10 a*β*)]-**

Se añadieron 55 mg de t-BuOK a 0°C, bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 91 mg de yoduro de trimetilsulfonio en 1 ml de DMF anhidra y se agitó la mezcla durante 5 minutos Se añadieron lentamente 20 mg del producto del título del Ejemplo 6 en 1 ml de DMF a la disolución resultante y se agitó la mezcla durante 1 hora más a 0°C La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de $CH_2Cl_2$ al 100% a acetona al 2% en $CH_2Cl_2$, proporcionó 13 mg (70%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 303 $(M\ 17)^+$

**Ejemplo 80** **2-Fenantrenoacetonitrilo, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)- -2R**

Se calentó a 100°C durante 2 horas una disolución de 9 mg del producto del título del Ejemplo 79 y 22 mg de cianuro potásico en 1 ml de etilenglicol La mezcla de reacción fue enfriada diluida con agua, sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporcionó 5 mg (51%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 330 $(M-17)^+$

**Ejemplo 81** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 2-(metoximetil)-4a-(fenilmetil) [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

Se calentó a reflujo durante 3 horas una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) y 0 071 ml de metóxido sódico al 25% (peso/peso) en 5 ml de MeOH anhidro La mezcla de reacción fue enfriada, la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente, proporcionó 15 mg (69%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 335 $(M-17)^+$

**Ejemplo 82** **2 7-Fenantrenodiol 2-(azidometil)-1,2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

Se calentó a reflujo durante 3 horas una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) 20 mg de azida sódica y 17 mg de $NH_4Cl$ en 0 8 ml de MeOH y 0,1 ml de agua La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con una disolución saturada de $NH_4Cl$, sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando EtOAc al 27% en hexanos como eluyente proporcionó 15 mg (66%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 348 $(M-17)^+$

**Ejemplo 83** **2,7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-2-(4-morfolinilmetil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se calentó a reflujo durante 2 horas una disolución de 20 mg del producto del título del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) y 0 055 ml de morfolina en 1 ml de MeOH anhidro La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con una disolución saturada de $NH_4Cl$, sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 5% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 14 mg (55%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z

408 $(M+H)^+$

Los compuestos siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 8 anterior

**Ejemplo 84** **Piperidina, 4-{[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a hexahidro-2 7 dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]metil}-1-(metilsulfonil)- [2R (2α 4aα,10aβ)]-, punto de fusión = 124-127°C**

**Ejemplo 85** **Piperidina 4-{[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi 4a(2H)-fenantrenil]metil}-1-(etilsulfonil)-, [2R-(2α 4aα,10aβ)]- punto de fusión = 174-176°C**

**Ejemplo 86** **Piperidina, 4-{[2-(cloroetinil)-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7 dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]metil}-1-(2-tienilsulfonil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- punto de fusión = 145-148°C**

**Ejemplos 87-90**

Los compuestos siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 35 anterior

**Ejemplo 87** **Ácido benzoico 4-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil] 1 propenil} éster metílico, {2R-[2α 4aα(E),10aβ]}-, punto de fusión = 199-208°C (descomposición)**

**Ejemplo 88** **Acido benzoico, 3-{3-[2-(cloroetinil)-1 3,4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil} éster metílico {2R-[2α,4aα(E),10aβ]}-, punto de fusión = 93 95°C**

**Ejemplo 89** **Ácido 4-tiazolcarboxílico, 2-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil] 1-propenil}, éster etílico {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}- MS**

**Ejemplo 90** **2 7 Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-2-propenil} {2R [2*α* 4a*α*(E),10a*β*]}- MS 405 (M-18)$^+$**

**Ejemplo 91** **Ácido benzoico 4-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil} {2R-[2*α* 4a*α*(E) 10a*β*]}-**

Se añadió una disolución de hidróxido potásico (250 mg) en agua (0,6 ml) a una disolución agitada del compuesto del título del Ejemplo 87 en metanol (9 ml) y se hizo refluir la disolución resultante durante 3 horas Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiental, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3x) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato magnésico y fueron concentradas in vacuo para obtener el compuesto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco pálido (381 mg) punto de fusión = 145-146°C (descomposición)

**Ejemplo 92** **Morfolina, 4-[4-{3-[2-(cloroetinil) 1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil} benzoil]- {2R-[2*α*,4a*α*(E),10a*β*]}-**

Se añadió 1,3 diciclohexilcarbodiimida (47 mg) a una disolución agitada del producto del título del Ejemplo 91 (100 mg) y N-hidroxisuccinimida (26 mg) en dioxano (2 3 ml) a 0°C se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental y se agitó la disolución durante 3 horas Se añadió acetonitrilo (10 ml) y se filtró la suspensión resultante a través de Celite® La concentración del producto de filtración proporcionó un aceite (170 mg) que cristalizó lentamente tras reposar Se suspendieron el residuo sólido y morfolina (0 08 ml) en acetonitrilo (3 5 ml) y se calento la suspensión a 50°C durante 3 horas Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas fueron combinadas secadas sobre sulfato sódico y concentradas in vacuo para obtener una espuma Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo hexanos, 1 1 a 3 1) proporcionó el compuesto

del título de este Ejemplo en forma de espuma de color blanco pálido (60 mg) punto de fusion = 129-136°C MS 506

Ejemplos 93 100

Los compuestos estiril-amídicos siguientes se prepararon usando procedimientos analogos a los anteriormente descritos en los Ejemplos 91 y 92

Ejemplo 93 — Piperazina 1-[4-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]-4-metil- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}- MS 519

Ejemplo 94 — 4-Piperidinol, 1-[4-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- MS 520

Ejemplo 95 — Benzamida 4-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4,9,10,10a-hexahidro 2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil} {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}-, MS 436

Ejemplo 96 — Ácido benzoico 3-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}- {2R-[2$\alpha$,4a$\alpha$(E),10a$\beta$]}- punto de fusión = 101-105°C

Ejemplo 97 — Morfolina 4-[3-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro 2 7 dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1 propenil} benzoil]- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]} punto de fusión = 135 141°C

Ejemplo 98 — Piperazina 1-[3-{3-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-benzoil]-4-metil- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}- MS 519

Ejemplo 99 — 4-Piperidinol, 1-[3-{3-[2-(cloroetinil)-1 3,4 9,10 10a-hexahidro-2 7 dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1 propenil}-

**benzoil] , {2R-[2α,4aα(E) 10aβ]} MS 520**

Ejemplo 100 **Morfolina 4-{[2-{3 [2 (cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-4-tiazolil]carbonil}-, {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]} MS 513**

Ejemplo 101 **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a,9,10 10a octahidro-4a-{3-[4-(hidroximetil)fenil]-2-propenil}-, 7-acetato {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}-**

Se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (57 mg) en dioxano (1 ml) a una disolución agitada de 2 7-fenantrenodiol 2 (cloroetinil) 1 2 3 4 4a,9 10 10a octahidro 4a {3-[4-(t-butildimetilsiloximetil)fenil] 2-propenil}-{2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}- (322 mg) hidróxido de tetrabutilamonio (0 7 mg) e hidróxido sódico (60 mg) en dioxano (1 ml) a 5°C La mezcla de reacción fue dejada calentar a la temperatura ambiental y fue agitada durante 2 horas Se añadió una porción más de cloruro de acetilo (57 mg) y se continuó la agitación 2 horas más Se sofocó la reaccion con una disolución acuosa de cloruro amónico se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentró in vacuo el producto de filtración Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 10 a 20%/hexanos) proporcionó un aceite (91 mg) A una disolución agitada y enfriada (0°C) de este aceite en tetrahidrofurano (1 6 ml) se añadió una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0 23 ml) Tras 2 horas se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró y se sometió el residuo a cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 10-50%/hexanos) para obtener el compuesto del título de este Ejemplo (22 mg) punto de fusión = 73-77°C

Ejemplo 102 **2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-2 propenil}- 7-acetato {2R-[2α 4aα(E),10aβ]}-**

Se añadieron sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (39 mg) y diisopropiletilamina (33 mg) a una disolución agitada y enfriada (0°C) del producto

del título del Ejemplo 101 (40 mg, que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 101) en tetrahidrofurano (0 9 ml) Tras 2 horas se enfrio la mezcla de reacción a -78°C, se añadió morfolina (0 12 ml) y se dejó que la disolución de reacción se calentara a 0°C Tras 4 horas, la reacción fue sofocada con una disolución acuosa de cloruro amónico y la mezcla fue sometida a extracción con éter dietílico secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener una goma Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 40 75%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de este Ejemplo en forma de goma incolora (35 mg), MS 534

**Ejemplo 103** **2 7 Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-{3-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-2-propenil}-{2R-[2*α*,4a*α*(E) 10a*β*]}-**

Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (0,25 ml) a una suspension del producto del título del Ejemplo 102 (25 mg) en metanol (0,5 ml) y agua (0 25 ml) y se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiental durante 2 horas Se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró in vacuo para obtener un sólido incoloro Una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50 100%/hexanos) proporcionó el compuesto del título de este Ejemplo en forma de sólido incoloro (15 mg), MS 492

**Ejemplos 104-106**

Los compuestos estirílicos con sustitución aminometílica siguientes se prepararon usando procedimientos análogos a los anteriormente descritos en los Ejemplos 101-103

**Ejemplo 104** **2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-[3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]fenil}-2-propenil]-, 7-acetato, {2R-[2*α* 4a*α*(E) 10a*β*]} , MS 548**

**Ejemplo 105** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3,4,4a 9,10 10a-octahidro-4a-[3-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)metil]fenil}-2**

**propenil]- {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}- MS 506**

**Ejemplo 106** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-4a-[3-{4-[(dimetilamino)-metil]fenil} 2 propenil]-1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-{2R--[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-, MS 450**

**Ejemplo 107** **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-[2-(4-formilfenoxi)etil]-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-**

Se añadió cloruro de p toluenosulfonilo (2,0 g) a una disolución agitada del producto del título de la Preparación 10 (1,9 g) en piridina (50 ml) Tras 18 horas a temperatura ambiental la disolución de reacción fue sometida a reparto entre éter dietílico y una disolución acuosa 0,5 N de hidrogenosulfato sódico, la fase acuosa fue sometida a una nueva extracción con éter dietílico (2x) las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico y fueron concentradas in vacuo y el residuo fue sometido a cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50-60%/hexanos) para obtener una espuma incolora (1 5 g) A una disolución de este aceite en dimetilformamida (9 ml) se añadió una disolución de p hidroxibenzaldehído (0 44 g) y t butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano 3 3 ml) en dimetilformamida (5 ml agitada a temperatura ambiental durante 0 5 horas) y se calentó la disolución resultante a 80°C durante 4 horas La mezcla de reacción fue enfriada diluida en éter dietílico, lavada con agua y con salmuera secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo El aceite resultante fue sometido a cromatografía de resolución rápida para obtener el compuesto del título de este ejemplo en forma de espuma incolora (1 3 g) MS 476 $(M+1)^+$

**Ejemplo 108** **Ácido carbámico dimetil- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenoxi]etil}-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl**

Se agitó a temperatura ambiental durante 3 horas una disolución del producto del título del Ejemplo 107 (50 mg), ácido acético (7 mg), morfolina (18 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (33 mg) en 1 2-dicloroetano (2 ml) Se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se sometió la mezcla a extracción con diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato

sodico y se concentró in vacuo para obtener un aceite Una cromatografía de resolucion rapida en gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título de este ejemplo en forma de espuma incolora (50 mg) MS 547

Ejemplos 109-129

Los Ejemplos siguientes se prepararon usando procedimientos análogos a los anteriormente descritos en los Ejemplos 107 y 108

Ejemplo 109 **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-[2-{4-[(dimetilamino)-metil]fenoxi}etil]-4b 5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-7 (1-propinil)-2 fenantrenílico [4bS-(4bα 7α,8aβ)]- sal HCl MS 505**

Ejemplo 110 **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-[2-{4-[(etilamino)metil] fenoxi}etil]-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi 7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 505**

Ejemplo 111 **Ácido carbámico dimetil éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-4b-[2-{4-[(metilamino)metil]fenoxi}etil] 7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl, MS 491**

Ejemplo 112 **Acido carbámico dimetil , éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi 4b-{2-[4-{[metil(metilsulfonil)amino]-metil}fenoxi}etil]-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- punto de fusión = 82-85°C**

Ejemplo 113 **Ácido carbámico dimetil- éster 4b 5 6,7,8,8a 9,10 octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-4b-{2-[4-(1-pirrolidinil-metil)fenoxi]etil}-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- sal HCl MS 531**

Ejemplo 114 — Ácido carbámico, dimetil- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-[2-{4-[(4-metil-1-piperazinil)metil] fenoxi}etil] 7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS (4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 560

Ejemplo 115 — Ácido carbámico dimetil- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-{[metil(1-metil-4-piperidinil)-amino]metil}fenoxi}etil]-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 588

Ejemplo 116 — Ácido carbámico, dimetil- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-{[(2 metoxietil)amino]metil}-fenoxi]etil}-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl, MS 535

Ejemplo 117 — Ácido carbámico, dimetil-, éster 4b-[2-{4-[{[2-(dimetil-amino)etil]amino}metil]fenoxi}etil]-4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α 8aβ)] sal HCl MS 548

Ejemplo 118 — Ácido carbámico dimetil-, éster 4b-[2 {4-[{[2-(dimetil-amino)etil]metilamino}metil]fenoxi}etil]-4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 562

Ejemplo 119 — Ácido carbámico dimetil- éster 4b-[2 {4-[(dietilamino) metil]fenoxi}etil]-4b 5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- sal HCl MS 533

Ejemplo 120 — Ácido carbámico dimetil- éster 4b-[2-{4-[(ciclopropil-amino)metil]fenoxi}etil]-4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 517

Ejemplo 121 Ácido carbámico dimetil- éster 4b-{2 [4-{[bis(2-metoxietil)amino]metil}fenoxi]etil}-4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS (4bα 7α 8aβ)] sal HCl MS 593

Ejemplo 122 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-{2 [4-(4-morfolinilmetil)fenoxi]etil} [2R (2α 4aα 10aβ)]- MS 496

Ejemplo 123 Ácido carbámico, dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b 5 6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-{2-[4-(4-morfolinilmetil)fenoxi]etil}-2-fenantrenílico [4bS (4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 567

Ejemplo 124 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-4a-[2-{4-[(dimetilamino) metil]fenoxi}etil]-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-, MS 454

Ejemplo 125 Ácido carbámico, dimetil- éster 7-(cloroetinil)-4b-[2-{4-[(dimetilamino)metil]fenoxi}etil]-4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] sal HCl MS 525

Ejemplo 126 Ácido sulfámico, dimetil- éster 7-(cloroetinil)-4b-[2 {4-[(dimetilamino)metil]fenoxi}etil]-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] sal HCl, MS 561

Ejemplo 127 2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-{2-[4-(hidroximetil)fenoxi]etil} [2R-(2α 4aα 10aβ)]- punto de fusión = 179-186°C

Ejemplo 128 Benzaldehído 4-{2-[2-(cloroetinil)-1,3 4 9 10 10a-hexahidro-2,7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]etoxi}- [2R-

**(2α,4aα 10aβ)]- MS 407 (M-18)$^+$**

**Ejemplo 129** **2 7 Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3,4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(2-fenoxietil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 379 (M-18)$^+$**

**Ejemplo 130** **Nafto[1 2-d]tiazol-7-ol 2-amino-7-(cloroetinil) 4 5 5a 6 7 8 9 9a-octahidro-9a-(fenilmetil)- [5aR S-(5aα 7β 9aβ)]-**

Se calentó a reflujo durante 8 horas una disolución del producto del título de la Preparación 14 (46 mg) y tiourea (22 mg) en acetonitrilo (2 ml) La mezcla de reacción fue concentrada in vacuo el residuo fue sometido a reparto entre una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloroformo, la capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico y fue concentrada in vacuo y el residuo fue sometido a cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexanos) para obtener un sólido incoloro (25 mg) La adición de litio 2-cloroetino se llevó a cabo usando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 8 para obtener el compuesto del título de este ejemplo en forma de sólido marrón (7 mg) MS 373

**Ejemplo 131** **Formamida N-[7-(cloroetinil)-4 5 5a 6 7,8 9 9a-octahidro-7-hidroxi-9a-(fenilmetil)nafto[1 2-d]tiazol 2-il]- [5aR S (5aα,7β 9aβ)]-**

Se utilizan procedimientos análogos a los descritos en las Preparaciones 11 14 y el Ejemplo 130 anteriores salvo porque la dimetilformamida fue sustituida en la reacción de ciclación de tiourea para obtener el correspondiente derivado N formílico que es el producto del título de este Ejemplo MS 401

**Ejemplo 132** **2H-Benzo[g]indazol-7-ol 7-(cloroetinil)-4,5,5a,6 7 8 9 9a-octahidro-9a-(fenilmetil)- [5aR,S-(5aα,7β 9aβ)]-**

Se agitó a temperatura ambiental durante 16 horas una disolución del producto del título de la Preparación 15 (244 mg) e hidrazina (75 mg) en etanol (7 ml)/agua (1 ml) La mezcla de reacción fue diluida en acetato de etilo lavada con agua y con salmuera secada sobre sulfato sódico y sometida a cromatografía de

resolución rápida para obtener una espuma incolora (190 mg) Se añadió una disolución de etanol (10 ml) y ácido sulfurico al 20 %/agua (volumen/volumen) a dicha espuma y se hizo refluir la disolución resultante durante 5 horas La mezcla de reaccion fue diluida en éter dietílico lavada con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener un aceite dorado La adición de litio-2 cloroetino se llevó a cabo usando el procedimiento general anteriormente descrito en el Ejemplo 8 para obtener el compuesto del titulo de este Ejemplo en forma de espuma marrón (129 mg) MS 341

**Ejemplo 133** **2H Benzo[g]indazol-7 ol 7-(cloroetinil)-4 5 5a 6 7 7 9 9a-octahidro-9a-(fenilmetil)- [5aR S (5aα 7β 9aα)]-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 132 MS 341

**Ejemplo 134** **Benzo[h]quinazolin-8-ol, 2-amino-8 (cloroetinil)-5 6 6a 7 8 9 10 10a-octahidro-10a-(fenilmetil)-, [6aR S-(6aα 8β 10aβ)]-**

Se hicieron refluir durante 1 hora una disolución de sodio metálico (25 mg) en alcohol isopropilico (1 5 ml) y sulfato de guanidina (107 mg) y luego se añadio el producto del titulo de la Preparación 15 (154 mg) y se continuó el reflujo durante 24 horas El procesamiento y la subsiguiente elaboración de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 132 proporcionaron el compuesto del titulo de este Ejemplo en forma de espuma incolora (43 mg), MS 368

**Ejemplo 135** **2-Fenantrenol 2-(cloroetinil)-2,3,4 4a 9 10-hexahidro-7-metoxi-4a-(fenilmetil)- (2R cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 MS 361 $(M-17)^+$

**Ejemplo 136** **2-Fenantrenol 2,3,4,4a,9,10-hexahidro-7-metoxi-2-fenil-4a-(fenilmetil)- (2R-cis)-**

Se añadieron 5 ml de THF y 1 3 ml de cloruro de fenilmagnesio a un matraz secado a la llama Se añadió gota a gota el producto del título del Ejemplo 3 (200 mg)

en 5 ml de THF a la disolución (saturada) a 0°C La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante una hora la reaccion fue sofocada con $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ y filtrada La mezcla fue purificada por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice (EtOAc al 25% en hexano) para obtener el producto del título de este Ejemplo en forma de sólido de color amarillo claro (245 mg 98% de rendimiento) MS 379 $(M-17)^+$

**Ejemplo 137** **2 7-Fenantrenodiol 2 3 4 4a 9 10-hexahidro 2 4a-bis(fenilmetil)-, (2S-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, MS 379 $(M\ 17)^+$

**Ejemplo 138** **2 7 Fenantrenodiol, 2 3 4 4a 9 10-hexahidro 4a-(fenil metil)-2-(2-piridinil) (2R-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 383 $(M+1)^+$

**Ejemplo 139** **2(3H) Fenantrenona, 4,4a,9,10-tetrahidro-7-(4-nitrofenoxi)-4a-(fenilmetil)-, (R)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 MS 426 $(M+1)^+$

**Ejemplos 140-143**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 140-143 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 140** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a (fenilmetil)-2-(1 2-propadienil)- (4aS 10aR)- MS 329 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 141** **2 7-Fenantrenodiol 2,3 4 4a 9 10-hexahidro-2-(2-naftalenilmetil)-4a-(fenilmetil)-, (4aS)-, MS 429 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 142** **2 7 Fenantrenodiol 2,3,4,4a 9 10-hexahidro 2-(2 naftalenilmetil)-4a-(fenilmetil)- (4aS)- MS 429 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 143** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 2 4a-bis(fenilmetil)- (4aS)- MS 416 (M+18)$^+$**

**Ejemplo 144** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-2 3 4 4a 9 10 hexahidro-4a (fenilmetil)- (2R-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 MS 347 (M-17)$^+$

**Ejemplo 145** **2 7-Fenantrenodiol 2-etinil-2,3 4 4a 9 10-hexahidro-4a-(fenilmetil) (2R-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 5 MS 313 (M-17)$^+$

**Ejemplos 146 147**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 146-147 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 146** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-fenil-4a-(fenilmetil)- (4aS 10aR)- MS 367 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 147** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 fenil-4a (fenilmetil)- (4aS 10aR) MS 367 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 148** **2 7-Fenantrenodiol, 2-etinil-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 350 (M+18)$^+$

**Ejemplo 149** **2 7-Fenantrenodiol, 2-ciclopropil-1 2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimien-

tos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 MS 331 $(M-17)^+$

**Ejemplo 150** **2 7-Fenantrenodiol 2-(ciclopropiletinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 355 $(M-17)^+$

**Ejemplo 151** **2 7-Fenantrenodiol, 2-butil-1 2,3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, MS 382 $(M+18)^+$

**Ejemplos 152-153**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 152-153 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 152** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-tienil)- (4aS,10aR)- MS 373 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 153** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-piridinil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)] MS 386 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 154** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6 MS 309 $(M+1)^+$

**Ejemplo 155** **2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S (2α,4aα,10aβ)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 MS 349 $(M-17)^+$

**Ejemplo 156** **2,7-Fenantrenodiol 1,2 3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se proveyo un matraz de fondo redondo y tres bocas, de 5 l de capacidad con un refrigerante de nieve carbónica y un embudo de goteo Se cargó el matraz con 1 000 ml de THF anhidro y se hizo burbujear 3,3,3-trifluoropropino gaseoso a través suyo durante 10 minutos Durante este periodo condensaron aproximadamente 100 g (~ 15 equivalentes) del gas Luego se enfrió la disolución a -78°C y se añadieron lentamente 200 ml de n-BuLi (disolución 2,5 M en hexanos ~ 8 equivalentes) mediante el embudo de goteo La mezcla resultante fue agitada a -78°C durante 1 hora Luego se añadieron 300 ml de THF anhidro al matraz de reacción Se añadió gota a gota una disolución de 20 g del compuesto de partida 2(1H)-fenantrenona 4a-(bencil)-3 4 4a 5 8 9,10,10a-octahidro 7-hidroxi {4aS-[4aα(E) 10aβ]}, en 200 ml de THF lo que fue seguido de la adición de otros 500 ml de THF anhidro y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante otra hora Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla fue sometida tres veces a extracción con EtOAc, secada y concentrada Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando acetato de etilo al 2% en cloruro de metileno a acetato de etilo al 5% en cloruro de metileno como eluyente proporcionó 20,8 g del producto del título de este ejemplo en forma de sólido amarillo-blanco MS 399 $(M-1)^+$

**Ejemplo 157** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aR-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7, MS 307 $(M+1)^+$

**Ejemplos 158-159**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 158-159 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

**Ejemplo 158** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S-(2α 4aα 10aα)]- MS 349 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 159** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil) 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aβ 10aβ)]- MS 349 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 160** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(2-tiazolil) (4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 392 $(M+1)^+$

**Ejemplo 161** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aβ 10aα)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 MS 349 $(M-17)^+$

**Ejemplo 162** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2S-(2α 4aβ 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 349 $(M-17)^+$

**Ejemplos 163-164**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 163-164 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

**Ejemplo 163** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil) 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aα)]- MS 349 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 164** **2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S-(2α 4aβ 10aβ)]- MS 349 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 165** **2-Fenantrenocarbonitrilo 1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)- [2R (2α,4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 159 mg de KCN a temperatura ambiental bajo una atmósfera

de nitrógeno, a 75 mg del producto del título del Ejemplo 6 en metanol (4 ml) seguidos de 0 070 ml de HOAc La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiental la reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con acetona al 0 5% en $CH_2Cl_2$ como eluyente, para obtener 20 4 mg del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco MS 322 $(M+1)^+$ $^{13}$C-NMR (100 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 24 8 27 8, 33 6, 36,0, 37,6, 39,3 43 6 44 0 74 6 111 3 114,6 125 6 126 8 127,0, 127,9, 130,7, 133,8, 136,8 138 0, 155,1

**Ejemplo 166** **2 Fenantrenocarbonitrilo 1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS,10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 165, $^{13}$C-NMR (100 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 26 2, 29 3 35 1, 37 4, 39,1 41 6 45 1, 45,5, 71,5, 112 7 116 0 127,1, 128 3, 128 4 129,4 132 1 134,9 138,6, 139,5, 156 5

**Ejemplo 167** **2-Fenantrenocarbonitrilo 1 2 3,4 4a,9,10,10a-octahidro 7 {[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}-4a-(fenilmetil)- (4aS 10aR)-**

Se añadió lentamente cloruro de tosilo (0 13 ml) a una disolución agitada de 106 mg del correspondiente fenol en 0 1 ml de trietilamina y 1 ml de $CH_2Cl_2$ anhidro a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante 4 horas y luego se calentó la mezcla a 40°C durante la noche Se sofocó la reacción con agua La mezcla fue sometida a extracción con $CH_2Cl_2$ (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 63 mg del producto puro del título de este ejemplo en forma de sólido cristalino blanco MS 489 $(M+18)^+$

**Ejemplo 168** **2,7-Fenantrenodiol, 4a-(2 3-dihidroxipropil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-,[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6, IR (neto) 3 380 2 929 1 612 $cm^{-1}$

**Ejemplo 169** **Acetamida N-{5-[3-(3 4 9 10-tetrahidro-7-metoxi 2-oxo-4a(2H)-fenantrenil)-1-propenil]-2-piridinil}- [S-(E)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35 MS 403 $(M+1)^+$

**Ejemplo 170** **2-Fenantrenocarbonitrilo, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro 7-hidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS 10aR)-**

Se mezclaron el producto del título del Ejemplo 167 (20 mg) y KOH (38 mg) en EtOH (0,7 ml) y agua (0 7 ml) La mezcla fue hecha refluir durante la noche y luego fue neutralizada con HOAC, sometida a extracción con EtOAc secada y concentrada hasta sequedad La mezcla cruda fue purificada por cromatografía en columna con isopropanol al 5% en hexano como eluyente, para obtener 1,2 mg del producto puro del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 318 $(M+1)^+$

**Ejemplos 171-174**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 171-174 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

**Ejemplo 171** **Acetamida N-[5-{3-[2-(cloroetinil)-3 4 9 10-tetrahidro 2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-propenil}-2-piridinil]- [2R 4a(E)]- MS 449 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 172** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(2-propenil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 4 90-4 97 (m, 2H), 5 45-5 61 (m 1H), 6,51-6,53 (m, 2H), 6 95 (d, 1H, J = 9)**

**Ejemplo 173** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(2-propenil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$ 10a$\alpha$)]-, $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 4 90-4 96 (m 2H) 5,53-5 60**

(m, 1H) 6 48- 6 51 (m, 2H), 6,93 (d, 1H J = 9)

Ejemplo 174 — 2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 4a-(2-propenil)- [2S-(2$\alpha$,4a$\beta$,10a$\beta$)]- $^1$H NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 4 87-5 46 (m 2H) 5 70-5 80 (m, 1H) 6,50 (d 1H J = 2 7), 6,57 (dd 1H J = 2 7 8 5) 7 04 (d 1H, J = 8,5)

Ejemplo 175 — 2(3H)-Fenantrenona 4 4a 9 10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-(2-propenil)- (S)- $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) $\delta$ 4 95-5 01 (m 2H) 5 60-5 75 (m 2H) 5 95 (s 1H) 6 58 (d 1H J = 2,6), 6,73 (dd 1H J = 2 6 8 5) 7 12 (d 1H J = 8 5)

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 3

Ejemplo 176 — 2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(2-propenil)- (4aS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6 MS 357 $(M+1)^+$

Ejemplo 177 — 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-[2-(4-morfolinil)etil]- (4aS 10aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 33 MS 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 178 — 2 7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(2-propenil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\alpha$)]

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 8 $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 4,95-4,99 (m, 2H) 5 60-5 80 (m 2H) 6 50 (d 1H J = 2 4) 6 57 (dd, 1H, J = 2,4, 8,5), 7,03 (d, 1H J = 8 5)

**Ejemplos 179 181**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 179-181 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 33

Ejemplo 179 **2 7 Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)etil]- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-, MS 404 (M + 1)$^+$**

Ejemplo 180 **2,7-Fenantrenodiol, 2 (cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 403 (M + 1)$^+$**

Ejemplo 181 **2 7-Fenantrenodiol, 2 (cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[2-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil} etil]- [2R-(2α,4aα,10aβ)]- MS 477 (M)**

Ejemplo 182 **2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(2-hidroxi-2-feniletil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 MS 396 (M)

Ejemplo 183 **Ácido 2-butenoico 4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]- éster etílico {2R-[2α 4aα(E),10aβ]}-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35 MS 406 (M + 18)$^+$

Ejemplo 184 **4a(2H)-Fenantrenoacetaldehído 2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi- O-metiloxima [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 34 $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) δ 3 70 (s) y 3 74 (s 3H)

**Ejemplo 185** **2(1H)-Fenantrenona 3,4,4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-propil- (4aR-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7 $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 0 826 (t 3H J = 7) MS 276 $(M+18)^+$

**Ejemplo 186** **2-Fenantrenol, 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-4b propil-7-propilidén-, [4bR-(4b$\alpha$,7Z 8a$\alpha$)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78 MS 285 $(M+1)^+$

**Ejemplo 187** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(2 propenil)-2-(1-propinil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 279 $(M-17)^+$

**Ejemplos 188-189**

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 188-189 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7

**Ejemplo 188** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a,9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a propil- (4aR-trans)- MS 259 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 189** **2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2 4a-dipropil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 285 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 190** **Piperazina 1-{4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil}-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-, {2R-[2$\alpha$ 4a$\alpha$(E) 10a$\beta$]}-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37, MS 517 (M)

**Ejemplo 191** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a-propil- [2S-(2α,4aβ,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7, MS 243 (M 17)$^+$

**Ejemplos 192-193**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 192-193 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 192** **2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-2 4a-dipropil- [2R-(2α,4aα,10aα)]-, MS 285 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 193** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 4a-dipropil- [2S-(2α,4aβ 10aβ)]- MS 285 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 194** **Piperazina 1-{4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo-2-butenil}-4-metil] {2R-[2α 4aα(E),10aβ]}-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37 MS 443 (M+1)$^+$

**Ejemplo 195** **2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[3-(2-tienil)-2-propenil]- [4aS(E)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35 MS 382 (M 18)$^+$

**Ejemplo 196** **2 Fenantrenol, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-4b 7-dipropil- (4bR 8aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 287 (M+1)$^+$

**Ejemplos 197-202**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 197-202 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37

Ejemplo 197 **4-Piperidinol 1-{4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-1-oxo 2-butenil}- {2R--[2α,4aα(E) 10aβ]} MS 426 (M-17)$^+$**

Ejemplo 198 **2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-[3-(dimetilamino)propil] {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}- MS 446 (M+1)$^+$**

Ejemplo 199 **2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1 3,4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N,N-dietil]- {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]} MS 416 (M+1)$^+$**

Ejemplo 200 **2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-[3-(4-morfolinil)propil] {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}- MS 487 (M)**

Ejemplo 201 **2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4 9 10 10a-hexahidro 2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-(2-piridinilmetil)- {2R-[2α,4aα(E) 10aβ]}- MS 452 (M+1)$^+$**

Ejemplo 202 **2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1,3,4,9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-(4-piridinilmetil)- {2R-[2α 4aα(E) 10aβ]}- MS 451 (M+1)$^+$**

Ejemplo 203 **2 7 Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[3-(2-piridinil)-2-propenil)-, {2R-[2α,4aα(E) 10aβ]}-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35, MS 394 (M+1)$^+$

Ejemplo 204 **2-Butenamida 4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-[2-(4-piridinil)etil]- {2R-[2α 4aα(E),10aβ]}-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37, MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplo 205** **2,7-Fenantrenodiol 2 (cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[3-(5-isoxazolil)-2-propenil)- [4aS(E) 10aR]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35, MS 366 $(M-17)^+$

**Ejemplo 206** **2-Butenamida, 4-[2-(cloroetinil)-1 3 4 9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil]-N-etil- {2R-[2*α*,4a*α*(E),10a*β*]}-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 37 MS 370 $(M\ 17)^+$

**Ejemplo 207** **Ácido 2 fenantrenocarboxílico 4b 5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]- $^{13}$C-NMR (100 MHz $CDCl_3$), $\delta$ 116 6, 168,5**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplos 208-209**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 208-209 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

**Ejemplo 208** **2,7-Fenantrenodiol, 2-(cloroetinil)-1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(3-fenilpropil)- (4aR)-, MS 377 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 209** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(3-fenilpropil)- [2S-(2*α*,4a*β*,10a*α*)]-, MS 377 $(M-17)^+$**

**Ejemplos 210-212**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 210-212 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

**Ejemplo 210** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 324 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 211** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7 hidroxi-N N-dimetil-4b-(2 propenil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 353 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 212** **2 Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 374 (M + 1)$^+$**

**Ejemplos 213-214**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 213-214 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 213** **2 Fenantrenol 1,2 3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]- MS 313 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 214** **2 Fenantrenol, 1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2S-(2α,4aβ,10aα)]- MS 313 (M-17)$^+$**

**Ejemplos 215-216**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 215-216 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

**Ejemplo 215** **2 Fenantrenol 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, (4aS,10aS)- MS 352 (M)**

**Ejemplo 216** **2-Fenantrenol 7-fluoro-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- (4aS 10aS)- MS 352 (M)**

**Ejemplo 217** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-N-metil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil) [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18, MS 388 $(M+1)^+$

**Ejemplos 218-219**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 218-219 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 218** **2-Fenantrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2S-(2α 4aβ,10aα)]- MS 331 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 219** **2-Fenantrenol, 7-fluoro-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]- MS 331 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 220** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b-[(2,2 dimetil)-1,3,dioxolan-4-il)metil]-4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18, MS 398 $(M+1)^+$

**Ejemplo 221** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, éster metílico [4bS-(4bα,7β 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14, MS 371 $(M-17)^+$

**Ejemplo 222** **2-Fenantrenometanol, 4b,5,6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-a a-dimetil-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 19 MS 371 $(M-17)^+$

**Ejemplo 223** **Ácido carbámico [4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]- éster 2-(dimetilamino)etílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 28 MS 461 $(M+1)^+$

**Ejemplo 224** **2-Fenantrenol, 7-(clorometil)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 361 $(M-17)^+$

**Ejemplos 225-231**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 225-231 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

**Ejemplo 225** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(3-fenil-2-propenil)-7-(1-propinil)-, [4bS (4bα 7α 8aβ)]- MS 400 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 226** **2-Fenantrenocarboxamida, N-[2-(dimetilamino)etil]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 445 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 227** **2-Fenantrenocarboxamida, N-[6-(dimetilamino)hexil]-4b 5 6,7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 501 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 228** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, MS 471 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 229** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- MS 514 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 230** **2-Fenantrenocarboxamida N-[3-(dimetilamino)propil]-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- MS 459 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 231** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-[4bS (4bα 7α 8aβ)]- MS 487 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 232** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(4-morfolinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-[4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 231 MS 487 (M + 1)$^+$

**Ejemplos 233-237**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 233-237 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

**Ejemplo 233** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS (4bα 7β 8aβ)]- MS 374 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 234** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl, MS 483 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 235** **2-Fenantrenocarboxamida, N-[4-(dimetilamino)butil]-4b,5 6,7 8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 473 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 236** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a,9 10 octahidro-7 hidroxi N-[3-(4-morfolinil)propil]-4b-(fenilmetil)-7 (1 propinil)- [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-, MS 501 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 237** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi N-[3-(4-morfolinil)propil] 4b-(fenilmetil) 7 (1 propinil) [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- sal HCl MS 501 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 238** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 281 $(M\ 17)^+$

**Ejemplos 239 240**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 239-240 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18

**Ejemplo 239** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-N-(3-metoxipropil)-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 446 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 240** **2 Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-N-[3-(2-metoxietoxi)propil]-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil) [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- MS 490 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 241** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]**

Se añadieron 3 6 ml de una disolución 2 0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 779 mg de 4-aminometilpiridina en 10 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 350 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 5 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a

gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 362 mg (87%) del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplo 242** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9,10-octahidro 7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)-[4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl**

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 241 MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplo 243** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[2-(4-piridinil)-etil]-[4bS-(4bα,7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 241 MS 479 $(M+1)^+$

**Ejemplo 244** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-N-(2-piridinilmetil] [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-**

Se añadieron 26 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 6 2 g de 2-aminometilpiridina en 80 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 2,2 g del compuesto del título del Ejemplo 14 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 14) en 50 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a

MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 1 4 g (53%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplos 245-247**

Los compuestos de los Ejemplos 245-247 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

**Ejemplo 245** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8,8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(2-piridinilmetil]-[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 244 MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplo 246** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[2-(2-piridinil)-etil]-[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 479 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 247** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7 8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[(tetrahidro-2-furanil)metil]- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 458 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 248** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)-[4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 0,1 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en hexano a una disolución agitada de 0 21 ml de 3-aminometilpiridina en 1 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 1 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5%

en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporcionó 18 mg (75%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplo 249** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-N-(3-piridinilmetil)-[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 248 MS 465 $(M+1)^+$

**Ejemplo 250** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248, MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplo 251** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 250 MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplos 252 253**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 252 253 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 252** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 309 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 253** **2 7-Fenantrenodiol, 4a-butil-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 295 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 254** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil) N-[3-(1 pirrolidinil)propil]- [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplo 255** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil) N [3-(1-pirrolidinil)propil]- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 254, MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplo 256** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a,9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2 4-triazol-1-il)propil] [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 483 $(M+1)^+$

**Ejemplo 257** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2 4-triazol-1-il)propil] [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 256, MS 483 $(M+1)^+$

**Ejemplo 258** **2 7-Fenantrenodiol, 4a-(3-butenil-1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 293 $(M-17)^+$

**Ejemplo 259** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[5-(4-morfolinil)pentil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 529 $(M+1)^+$

**Ejemplo 260** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a 9 10-octahidro 7 hidroxi-N-[5-(4-morfolinil)pentil]-4b-(fenilmetil)-7 (1 propinil)- [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]-, sal HCl**

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del titulo del Ejemplo 259, MS 529 $(M+1)^+$

**Ejemplo 261** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8,8a 9 10 octahidro 7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2 4-triazol-1 il)propil]- [4bR-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 463 $(M+1)^+$

**Ejemplo 262** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-N-[3-(1H-1 2 4-triazol-1-il)propil]-, [4bR-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 261 MS 463 $(M+1)^+$

**Ejemplos 263-265**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 263-265 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 59

**Ejemplo 263** **Ácido carbámico, dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b,5 6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-metoxi-4b-(2-metoxietil)-2 fenantrenílico [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]- MS 420 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 264** **Ácido carbámico dimetil-, éster 7-(cloroetinil)-4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(2-metoxietil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]- MS 406 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 265** **Ácido carbámico dimetil- éster 7-(cloroetinil)-4b-{2-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]etil}-4b 5 6 7 8,8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]**

**$^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 2 94 (s, 3H) 2 96 (s 3H) 3 06 (s 3H) 3 09 (s 3H) 4 34 (s 2H)**

**Ejemplos 266-267**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 266 267 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

**Ejemplo 266** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-piridinil-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 451 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 267** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-piridinil- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl MS 451 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 268** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS- -(4bα,7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, MS 452 (M + 1)$^+$

**Ejemplos 269-270**

Los productos de los títulos de los Ejemplos 269-270 son la sal HCl y la sal del ácido metanosulfónico, respectivamente, del producto del título del Ejemplo 268

**Ejemplo 269** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil [4bS (4bα 7α 8aβ)]- sal HCl, MS 452 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 270** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, sal del ácido metanosulfónico MS 452 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 271** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1 propinil)-N-3 piridinil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 450 (M)

**Ejemplo 272** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-3-piridinil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 271 MS 451 $(M+1)^+$

**Ejemplos 273 274**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 273-274 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

**Ejemplo 273** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-4-pirimidinil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- MS 452 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 274** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)- [4bR (4bα 7α,8aβ)]-, MS 417 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 275** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7,8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilmetil)- [4bR-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl**

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 274, MS 417 $(M+1)^+$

**Ejemplo 276** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-1 3 4-tiadiazol-2-il [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 458 $(M+1)^+$

**Ejemplo 277** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-1 3 4-tiadiazol-2-il [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 276 MS 458 $(M+1)^+$

**Ejemplo 278** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-pirimidinil, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248 MS 452 $(M+1)^+$

**Ejemplo 279** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7 hidroxi-4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-2-pirimidinil, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 278 MS 452 $(M+1)^+$

**Ejemplos 280-283**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 280-283 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

**Ejemplo 280** **2-Fenantrenocarboxamida N-(cianometil)-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 413 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 281** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 454 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 282** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-1 2 4-triazin-3-il-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, MS 453 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 283** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7,8 8a 9 10-octahidro-7-metoxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, MS 466 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 284** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-metoxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 283 MS 466 $(M+1)^+$

**Ejemplo 285** **2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(2-tiazolil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16, MS 366 $(M+1)^+$

**Ejemplos 286-287**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 286-287 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 248

**Ejemplo 286** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9 10 octahidro-7 hidroxi-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, MS 454 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 287** **1H-Pirazol-3-amina 5-metil-1-{[4b 5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2 fenantrenil]carbonil}- [4bS-(4bα 7α,8aβ)]- MS 454 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 288** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-propil-2 (1-propinil)-7-(3-piridinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16 MS 360 $(M+1)^+$

**Ejemplo 289** **2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 288 MS 360 $(M+1)^+$

**Ejemplo 290** **Ácido carbámico [2-(4-morfolinil)etil]-, éster 4b-butil-4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil) 2 fenantrenílico [4bR-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 MS 469 $(M+1)^+$

**Ejemplo 291** **Acido carbámico [2-(4-morfolinil)etil]- éster 4b-butil-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7 hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα,7α,8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 290 MS 469 $(M+1)^+$

**Ejemplo 292** **Acido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b-butil-4b 5 6 7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, MS 453 $(M+1)^+$

**Ejemplo 293** **2(3H)-Fenantrenona 7-fluoro-4 4a 9 10-tetrahidro-4a-(fenilmetil)-, (S)- $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$), δ 5 99 (s 1H), 6,88-6 93 (m 1H)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1

**Ejemplo 294** **Ácido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b-butil-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4bα,7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, MS 427 $(M+1)^+$

**Ejemplos 295-296**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 295-296 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16

**Ejemplo 295** **2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-(5-metil-1H-1 2 4-triazol-3-il)-4a-(fenilmetil)-2 (1-propinil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]- y 2-fenantrenol 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-(5-metil-1H-1 2 4-triazol 3-il)-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 413 $(M+2)^+$**

**Ejemplo 296** **2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)- [4bR-(4bα 7α,8aβ)]- MS 290 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 297** **2-Fenantrenol 4a-butil-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (1-propinil)-7-(piraziniloxi)-, [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, MS 391 $(M+1)^+$

**Ejemplos 298-299**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 298-299 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16

**Ejemplo 298** **2-Fenantrenol, 4a-butil-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(2-tiazolil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 380 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 299** **2 Fenantrenol 4a-butil-1,2,3 4 4a 9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil) 7-(2-piridinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)] MS 374 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 300** **2-Fenantrenol 4a-butil-1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(2 piridinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- sal HCl**

El producto del titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 299 MS 374 $(M+1)^+$

**Ejemplo 301** **2-Fenantrenol 4a-butil-1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-2 (1-propinil) 7-(2-pirimidiniloxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 MS 391 $(M+1)^+$

**Ejemplo 302** **2 Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a (fenilmetil) 2-(1-propinil)-7-(2-tiazolil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16, MS 414 $(M+1)^+$

**Ejemplo 303** **2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 16 MS 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 304** **2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 16 MS 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 305** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(3-piridinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del

Ejemplo 304 MS 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 306** **2-Fenantrenol 4a-butil-1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (1 propinil)-7-(pirazinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 405 $(M+1)^+$

**Ejemplo 307** **2-Fenantrenol, 4a-butil-1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)-7-(pirazinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 306 MS 405 $(M+1)^+$

**Ejemplo 308** **4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona 1,2 3 6 7 11b-hexahidro-9 hidroxi-11b-(fenilmetil)-3-propil-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 40, MS 350 $(M+1)^+$

**Ejemplos 309-311**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 309-311 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15

**Ejemplo 309** **2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b-butil 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- [4bR-(4bα 7α 8aβ)] , MS 322 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 310** **2-Fenantrenocarbonitrilo 4b,5 6 7,8,8a 9,10-octahidro-7-(2-propeniloxi)-4b-propil-7-(1-propinil)- [4bR-(4bα,7α,8aβ)]- $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) δ 5 88-5 97 (m 1H)**

**Ejemplo 311** **Ácido acético, {[7-ciano-1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, éster etílico [2R-(2α 4aα,10aβ)]-, $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), δ**

**4 25 (s 1H)**

**Ejemplo 312** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627 posterior salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 4-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo Masa 442 $(M+1)^+$

**Ejemplo 313** **2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b,5 6,7,8,8a 9 10 octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-** **$^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) δ 0,88 (t, 3H, J = 7 3), 6,43 (d, 1H J = 8 3)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15

**Ejemplo 314** **2-Fenantrenol, 7-(5-hexeniloxi)-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 63, MS 415 $(M-17)^+$

**Ejemplo 315** **2-Fenantrenol, 7-[(4-etenilfenil)metoxi]-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-(4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 39, MS 449 $(M-17)^+$

**Ejemplo 316** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-N-(6-metil-2-piridinil)-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS (4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 469 $(M+1)^+$

**Ejemplo 317** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-N-(6-metil-2-piridinil)-4b-(fenilmetil)-7 propil [4bS**

**(4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 316 MS 534 $(M+1)^+$

**Ejemplo 318** **2-Fenantrenol 7-{[5-(2 6-dimetil-4-morfolinil)pentil]oxi}-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 12 MS 469 $(M+1)^+$

**Ejemplos 319 320**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 319-320 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 319** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(4-fluorofenil)-1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)-, MS 385 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 320** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(4-fluorofenil)-1,2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-, MS 385 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 321** **2-Fenantrenol, 4b 5 6,7 8 8a,9 10-octahidro-7-fenil-4b (fenilmetil)- (4bS 8aR) $^1$H-NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 6 58-6 63 (m 2H)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

**Ejemplos 322 323**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 322-323 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 12

**Ejemplo 322** **2-Fenantrenol, 1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-{[5-(1 piperidinil)pentil]oxi}-2-propil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 504 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 323** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2-propil 7-{[5-(1-pirrolidinil)pentil]oxi}- [2R (2α 4aα 10aβ)]- MS 490 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 324** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 332 MS 483 (M-17)$^+$

**Ejemplo 325** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi N-[(6-metil-2-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl**

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 324 MS 483 (M-17)$^+$

**Ejemplo 326** **2 Fenantrenocarboxamida, 7-(4 6-dimetil-2-piridinil)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 332, MS 483 (M 17)$^+$

**Ejemplo 327** **2-Fenantrenocarboxamida, N-(4 6-dimetil-2-piridinil) 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl**

El compuesto del título de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del título del Ejemplo 326 MS 483 (M-17)$^+$

**Ejemplos 328-331**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 328-331 se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 332

**Ejemplo 328** **2-Fenantrenocarboxamida 7-(4,6-dimetil-2-piridinil)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-**

propinil)- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 329 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi N-(6-metil-2-piridinil)-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)] MS 465 $(M+1)^+$

Ejemplo 330 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7 hidroxi-N-[(6-metil-2-piridinil)metil] 4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 331 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(6-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, MS 479 $(M+1)^+$

Ejemplo 332 — 2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

Se añadieron 1 02 ml de una disolución 2,0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 250 mg de 2-metil-3-aminometilpiridina en 5 ml de diclorometano a 0°C, bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 100 mg del compuesto del título del Ejemplo 14 en 5 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reaccion se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolucion rápida sobre $SiO_2$, usando EtOAc al 90% en hexanos como eluyente, proporcionó 99 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 479 $(M+1)^+$

**Ejemplos 333 336**

Los compuestos de los Ejemplos 333-336 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

**Ejemplo 333** **2-Fenantrenocarboxamida, N-(4 6-dimetil-2 pirimidinil)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1 propinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 480 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 334** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-(4-metil-2 pirimidinil) 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- MS 466 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 335** **2-Fenantrenocarboxamida N-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)-4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)] MS 480 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 336** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propenil)- {2R-[2α,2(E),4aα 10aβ]}- MS 347 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 337** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 332 MS 479 $(M+1)^+$

**Ejemplo 338** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8,8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 0 95 ml de una disolución 2 0 M de trimetilaluminio en tolueno a una disolución agitada de 232 mg de 2-metil-3-aminometilpiridina en 10 ml de diclorometano a 0°C bajo $N_2$ La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora A esta mezcla se añadieron 300 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6 7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propil)-, éster metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- en 10 ml de diclorometano La mezcla fue calentada a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa

acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de isopropanol al 10% y acetona al 1% en hexanos a isopropanol al 30% y acetona al 5% en hexanos como eluyente, proporcionó 303 mg (80%) del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco $^1H$ NMR (400 MHz $CDCl_3$) $\delta$ 2,56 (s, 2H), MS 483 $(M+1)^+$

**Ejemplo 339** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro 7 hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-[4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- sal HCl**

El producto del titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 338 $^1H$-NMR (400 MHz $CD_3OD$), $\delta$ 2 56 (s 2H) MS 483 $(M+1)^+$

**Ejemplos 340-342**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 340-342 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 338

**Ejemplo 340** **2-Fenantrenocarboxamida, N-[(2-cloro-6-metil-4-piridinil)metil]-4b,5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]- MS 517 (M)**

**Ejemplo 341** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-N-[(2-metil-4-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-[4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- MS 483 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 342** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, MS 469 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 343** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del

Ejemplo 342 MS 469 $(M+1)^+$

**Ejemplos 344-345**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 344-345 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 338

**Ejemplo 344** **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-propil-N-(4-piridinilmetil)- [4bS (4bα,7α 8aβ)]-, MS 469 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 345** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-propil-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, MS 469 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 346-347**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 346-347 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 346** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(4-metil 1 pentinil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 371 (M 17)$^+$**

**Ejemplo 347** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (3-metil-1-butinil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 357 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 348** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3,3 3-trifluoropropil)- [2S-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 487 $(M-17)^+$

**Ejemplos 349-350**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 349-350 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 338

Ejemplo 349 **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8,8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-pirazinil- [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, MS 456 $(M+1)^+$**

Ejemplo 350 **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-2-piridinil-[4bS-(4bα 7α 8aβ)]- $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) δ 7 22 (d 1H J = 1)**

**Ejemplos 351-353**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 351-353 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

Ejemplo 351 **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2 (2-metilpropil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2α,4aβ,10aα)]- MS 347 $(M-17)^+$**

Ejemplo 352 **2,7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(2-metilpropil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 347 $(M-17)^+$**

Ejemplo 353 **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metilbutil)-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 361 $(M-17)^+$**

**Ejemplos 354-355**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 354-355 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 354 **2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metil-1-butinil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 448 $(M-17)^+$**

Ejemplo 355 **2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(3 3 3-trifluoropropil)- [2S (2α,4aα 10aβ)]- MS 496 $(M+1)^+$**

Ejemplo 356 **4H-Benzo[a]quinolizin-4-ona 1 2 3,6,7,11b-hexahidro-9 hidroxi-3-(hidroximetil)-11b-(fenilmetil)-3-propil- (3S-cis) $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 4,53 (dm 1H J = 13)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 42

**Ejemplos 357-358**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 357-358 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 357 **2-Fenantrenoacetonitrilo 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS 10aR)- MS 346 $(M-1)^+$**

Ejemplo 358 **2-Fenantrenoacetonitrilo, 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-2 7-dihidroxi-4a-(fenilmetil)- (4aS,10aR)- MS 346 $(M-1)^+$**

**Ejemplos 359-360**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 359-360 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 359 **2,7 Fenantrenodiol 2-ciclopentil-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- (4aS 10aR)- MS 359 $(M-17)^+$**

Ejemplo 360 **2 7-Fenantrenodiol 2-ciclohexil-1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS,10aR)- MS 389 $(M-1)^+$**

**Ejemplos 361-363**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 361-363 se prepararon

mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 332

**Ejemplo 361** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7 8,8a,9 10 octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 propil-N-4-piridinil- [4bS (4bα 7α,8aβ)]-, MS 455 (M+1)$^+$**

**Ejemplo 362** **2 Fenantrenocarboxamida N-(2,6-dicloro 4-piridinil)-4b 5 6,7,8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- MS 523 (M)**

**Ejemplo 363** **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-3-piridinil- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 455 (M+1)$^+$**

**Ejemplos 364-365**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 364-365 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 364** **2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-2-(2-metilpropil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2S-(2α 4aα 10aβ)]- MS 456 (M+1)$^+$**

**Ejemplo 365** **2 Fenantrenol 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metilbutil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi) [2R (2α 4aα 10aβ)]-, MS 370 (M+1)$^+$**

**Ejemplos 366-368**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 366-368 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

**Ejemplo 366** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-2-(4-metilpentil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 391 (M-1)$^+$**

Ejemplo 367 **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-2-(4-metilpentil)-4a-(fenilmetil)- [2S-(2α 4aβ 10aα)] MS 391 (M-1)$^+$**

Ejemplo 368 **2,7-Fenantrenodiol 1,2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro 2 (3-hidroxi-3-metilbutil)-4a-(fenilmetil)- [2S-(2α 4aα 10aβ)]- MS 393 (M-1)$^+$**

**Ejemplos 369-370**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 369-370 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 369 **2-Fenantrenopropanol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 2-hidroxi-a a-dimetil-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2S-(2α 4aα 10aβ)]- MS 486 (M + 1)$^+$**

Ejemplo 370 **2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (4-metilpentil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 484 (M + 1)$^+$**

**Ejemplos 371-372**

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 371-372 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 371 **2 7-Fenantrenodiol 2-(ciclopropilmetil)-1 2 3 4 4a 9 10,10a--octahidro-4a-(fenilmetil) [2S-(2α 4aα 10aβ)]- MS 363 (M + 1)$^+$**

Ejemplo 372 **2,7-Fenantrenodiol 2-(ciclopropilmetil)-1 2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aβ 10aα)]-, MS 363 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 373** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (3 hidroxipropil)-4a-(fenilmetil) (4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 365 $(M-1)^+$

**Ejemplos 374-375**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 374-375 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 374** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(3,3-dimetil-1-butinil)- 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 387 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 375** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(3 3-dimetil-1 butinil)- 1 2,3,4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S (2α 4aβ 10aα)]- MS 387 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 376** **2-Fenantrenol, 2-(ciclopropiletinil)-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 464 $(M+1)^+$

**Ejemplo 377** **2 7-Fenantrenodiol 2-(2-ciclopropiletil)- 1 2 3 4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 361 $(M-17)^+$

**Ejemplos 378-379**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 378-379 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 378 **2-Fenantrenol 2-(3 3-dimetil-1 butinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3 piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,** $^1$H NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 8 61 (s 1H)

Ejemplo 379 **2-Fenantrenopropanol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 hidroxi-4a-(fenilmetil)-7 (3-piridinilmetoxi)- [2S (2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 458 (M + 1)$^+$**

**Ejemplos 380-381**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 380-381 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 380 **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro 2-(feniletinil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 407 (M-1)$^+$**

Ejemplo 381 **2 7 Fenantrenodiol, 1,2,3 4,4a 9,10,10a-octahidro-2-(feniletinil)-4a-(fenilmetil)- [2S-(2$\alpha$ 4a$\beta$ 10a$\alpha$)]- MS 407 (M-1)$^+$**

Ejemplo 382 **2 7-Fenantrenodiol 2-(3 3-dimetilbutil)-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-,[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 391 (M-1)$^+$

Ejemplo 383 **2 Fenantrenol 2-(2-ciclopropiletil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 450 (M-17)$^+$

**Ejemplo 384** **2(3H)-Fenantrenona 4,4a 9 10 tetrahidro-7 hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- (S)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 3 Masa 321 $(M+1)^+$

**Ejemplo 385** **3H-Fenantrenona 4 4a 9 10 tetrahidro 4a-[(4-hidroxifenil)-metil]-7-metoxi- (S)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1 Masa 335 $(M+1)^+$

**Ejemplos 386-387**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 386-387 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6

**Ejemplo 386** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- (4aS)- Masa 321 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 387** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-7-metoxi- (4aS)-, Masa 335 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 388** **2 7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-2 3 4 4a 9 10-hexahidro 4a-[(4 hidroxifenil)metil]- (2R-cis)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8 Masa 363 $(M\ 17)^+$

**Ejemplo 389** **2 7 Fenantrenodiol, 1 2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6 Masa 325 $(M+1)^+$

**Ejemplos 390-391**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 390-391 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 8

**Ejemplo 390** **2-Fenantrenol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil] 7-metoxi- Masa 397 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 391** **2 Fenantrenol, 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-7-metoxi- Masa 397 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 392-393**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 392-393 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

**Ejemplo 392** **2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4 hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS)- Masa 366 (M), 384 $(M+18)^+$**

**Ejemplo 393** **2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil- (4aS)-, Masa 366 (M), 384 $(M+18)^+$**

**Ejemplos 394-406**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 394-406 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

**Ejemplo 394** **2(1H)-Fenantrenona 3 4,4a 9,10 10a-hexahidro 7-hidroxi 4a-(fenilmetil)-, oxima (4aS)- Masa 322 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 395** **2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, O-(fenilmetil)oxima (4aS)- Masa 412 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 396** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)-, O-[(4-nitrofenil)metil]oxima (4aS)- Masa 457 $(M+1)^+$**

Ejemplo 397 2(3H)-Fenantrenona 4 4a 9 10 tetrahidro-7-hidroxi-4a-[(4 hidroxifenil)metil]-, O-etiloxima (S)- Masa 364 $(M+1)^+$

Ejemplo 398 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-1 7 10a trihidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- O-etiloxima Masa 398 $(M+1)^+$

Ejemplo 399 2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro 1 7 10a-trihidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- O-etiloxima Masa 398 $(M+1)^+$

Ejemplo 400 Ácido benzoico, {3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}hidrazida (4aS-trans)- Masa 441 $(M+1)^+$

Ejemplo 401 2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- O 2-propeniloxima (4aS-trans) Masa 378 $(M+1)^+$

Ejemplo 402 Ácido acético, {[{3 4 4a,9,10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}amino]-oxi}-(4aS-trans)- Masa 396 $(M+1)^+$

Ejemplo 403 Ácido hidrazinacarboxílico, {3,4,4a 9 10 10a-hexahidro 7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-éster etílico (4aS-trans)-, Masa 409 $(M+1)^+$

Ejemplo 404 Ácido acético {[{3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}amino]-oxi}-éster metílico (4aS-trans)-, Masa 410 $(M+1)^+$

Ejemplo 405 2(3H)-Fenantrenona 4 4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, O metiloxima Masa 350 $(M+1)^+$

**Ejemplo 406** **Ácido 3 pindinacarboxílico, {3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7 hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-hidrazida, (4aS-trans)-, Masa 442 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 407** **Ácido acético, {4,4a 9 10-tetrahidro 7-hidroxi 4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(3H)-fenantreniliden}- éster etílico [S-(E)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78, Masa 391 $(M+1)^+$

**Ejemplo 408** **Ácido acético, ciano-, {3,4,4a,9,10,10a-hexahidro-7 hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden}-hidrazida (4aS-trans)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77, Masa 404 $(M+1)^+$

**Ejemplo 409** **2,7 Fenantrenodiol 4a-[(4-aminofenil)metil]-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6, Masa 322 $(M-1)^+$

**Ejemplos 410 411**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 410-411 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

**Ejemplo 410** **Ácido hidrazinacarboxílico {4 4a 9,10-tetrahidro-7 hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2(3H)-fenantreniliden} éster etílico (S)- Masa 407 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 411** **2(1H)-Fenantrenona 4a-[(4-aminofenil)metil]-3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi- O-etiloxima Masa 365 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 412 413**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 412-413 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

**Ejemplo 412** **2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aR)- Masa 408 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 413** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS 10aR)- Masa 408 (M + 1)$^+$**

**Ejemplos 414-415**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 414-415 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

**Ejemplo 414** **2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]- O-etiloxima (4aS-trans)- Masa 407 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 415** **2(1H)-Fenantrenona 3 4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi 4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]- O-metiloxima (4aS-trans)- Masa 393 (M + 1)$^+$**

**Ejemplos 416-418**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 416-418 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78

**Ejemplo 416** **2-Fenantrenol 4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-propiliden- [4bS 7Z)- Masa 349 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 417** **2-Fenantrenol 7-butiliden-4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]- (4bS,7Z)- Masa 363 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 418** **Acetonitrilo {3 4,4a 9,10 10a-hexahidro 7-hidroxi-4a [(4-hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden} [4aS-(2Z 4aα 10aβ)]-, Masa 363 (M + 18)$^+$**

**Ejemplos 419 421**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 419-421 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 419** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10,10a octahidro-4a-[{4 [(tetrahidro 2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]-2-propil-(4aS 10aR)-, Masa 450 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 420** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-[{4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]-2-propil-(4aS 10aR) Masa 450 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 421** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS 10aR)- Masa 409 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 422** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-hidroxipropil)- (4aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 30 Masa 400 (M + 18)$^+$

**Ejemplos 423-426**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 423-426 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 423** **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a [(4-hidroxifenil)metil]-2 propil- (4aS 10aR)- Masa 349 (M + 17)$^+$**

Ejemplo 424 **2,7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-propil-, (4aS,10aR)- Masa 349 $(M+17)^+$**

Ejemplo 425 **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a {[4-{[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]amino}fenil]metil}-2-propil- (4aS,10aR)- Masa 491 $(M+1)^+$**

Ejemplo 426 **2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aR)-, Masa 408 $(M+1)^+$**

Ejemplo 427 **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2 (1-hidroxipropil)- (4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 30, Masa 382 (M)

**Ejemplos 428-429**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 428-429 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78

Ejemplo 428 **2-Fenantrenol, 7-butiliden-4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro 4b-[(4-hidroxifenil)metil]- [4bS-(4b$\alpha$ 7Z 8a$\alpha$)]- Masa 363 $(M+1)^+$**

Ejemplo 429 **2-Fenantrenol 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-pentiliden- [4bS-(4b$\alpha$ 7Z 8a$\alpha$)]- Masa 377 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 430-432**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 430-432 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

**Ejemplo 430** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil] O-(fenilmetil)oxima (4aS-cis)- Masa 428 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 431** **2(1H)-Fenantrenona, 3 4,4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- O-2-propeniloxima (4aS-cis)-, Masa 378 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 432** **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- O-etiloxima (4aS-cis)- Masa 366 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 433** **2,7-Fenantrenodiol 4a-[(3-aminofenil)metil]-1 2 3 4,4a,9 10 10a-octahidro-2-propil- (4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 366 $(M+1)^+$

**Ejemplos 434-435**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 434-435 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 434** **2,7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi] 1-propinil}- (4aS,10aS)-, Masa 481 $(M+18)^+$**

**Ejemplo 435** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-{3-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-propinil}- (4aS,10aS)-, Masa 481 $(M+18)^+$**

**Ejemplos 436-438**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 436-438 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 436 **2 7 Fenantrenodiol, 2-butil-1,2 3,4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]- (4aS 10aS)- Masa 380 (M)**

Ejemplo 437 **2 7 Fenantrenodiol, 2-butil-1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-, (4aS,10aS)- Masa 381 $(M+1)^+$**

Ejemplo 438 **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1 metil-4-piperidinil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aR)- Masa 463 $(M+1)^+$**

Ejemplo 439 **2,7-Fenantrenodiol, 4a-[(3-aminofenil)metil]-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)- (4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 362 $(M+1)^+$

**Ejemplos 440-442**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 440-442 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 440 **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-{[3-(metilamino)fenil]metil}-2-propil- (4aS 10aS)- Masa 380 $(M+1)^+$**

Ejemplo 441 **2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aR) Masa 408 $(M+1)^+$**

Ejemplo 442 **2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil-, (4aS 10aR)- Masa 408 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 443-444**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 443-444 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplo 443 **2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-(1-propinil)-(4aS 10aS) Masa 404 $(M+1)^+$**

Ejemplo 444 **2,7-Fenantrenodiol, 2-etinil-1 2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-[{3-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-, (4aS 10aS) Masa 390 $(M+1)^+$**

Ejemplo 445 **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 462 $(M+14)^+$

**Ejemplos 446-447**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 446-447 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77

Ejemplo 446 **2(1H)-Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro-7 hidroxi-4a-(fenilmetil)- O-etiloxima (4aS-trans)- Masa 350 $(M+1)^+$**

Ejemplo 447 **2(1H)-Fenantrenona, 3,4,4a,9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-4a-(fenilmetil)- O-etiloxima (4aS-trans)- Masa 350 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 448-449**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 448-449 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 448** **2 7 Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-2-(2-piridiniletinil)- (4aS,10aR)- Masa 410 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 449** **2 7-Fenantrenodiol 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2 (1-propinil)-, (4aS 10aR) Masa 390 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 450** **2-Fenantrenol, 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-7 7-dietoxi-4b,5 6,7,8 8a 9 10-octahidro- (4bS-trans)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en la Preparación 5, Masa 424 $(M+1)^+$

**Ejemplo 451** **2-Fenantrenol 7 7-dietoxi-4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro 4b-(fenilmetil)- (4bS-trans)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77, Masa 335 $(M-45)^+$

**Ejemplo 452** **2 7-Fenantrenodiol, 2-[3-(dimetilamino)-1-propinil]-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-, (4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 390 $(M+1)^+$

**Ejemplo 453** **2-(1H)-Fenantrenona 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-3,4,4a,9,10 10a-hexahidro-7-hidroxi-, O-etiloxima (4aS-trans)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77 Masa 393 $(M+1)^+$

**Ejemplos 454-456**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 454-456 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 454** **2 7-Fenantrenodiol 4a-[(4-aminofenil)metil]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 propil- (4aS 10aS) Masa 348 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 455** **Acetamida N-{4-[(1,3,4,9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2 propil-4a(2H) fenantrenil)metil]fenil}- (4aS 10aS)- Masa 407 (M)**

**Ejemplo 456** **Acetamida N-[3-{[2-(acetiloxi)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-7-hidroxi-2-propil-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-(4aS 10aS)-, Masa 450 (M+1)$^+$**

**Ejemplo 457** **2,7-Fenantrenodiol 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)- (4aS 10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 390 (M+1)$^+$

**Ejemplo 458** **2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aS)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 408 (M+1)$^+$

**Ejemplo 459** **Ácido carbámico, dimetil- éster 7-(cloroetinil)-4b 5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2 fenantrenílico (4bS 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58, Masa 438 (M+1)$^+$

**Ejemplo 460** **Acetamida, N-[3-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro 2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 386 (M-17)$^+$

Ejemplo 461 **Ácido 1-pirrolidinacarboxílico éster 7-(cloroetinil)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico (4bS 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58, Masa 464 (M)

**Ejemplos 462-465**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 462-465 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

Ejemplo 462 **Cianamida {3-[(1,3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7 dihidroxi-2 propil-4a(2H)-fenantrenil)metil]fenil}-, (4aS 10aS)- Masa 389 (M-1)$^+$**

Ejemplo 463 **Cianamida, {3-[(1,3,4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-propil 4a(2H)-fenantrenil)metil]fenil}-, (4aS 10aS)- Masa 389 (M-1)$^+$**

Ejemplo 464 **2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-propil-4a-[{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]-(4aS 10aS)- Masa 450 (M + 1)$^+$**

Ejemplo 465 **2 7-Fenantrenodiol 1,2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 2-propil 4a-[{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}metil]-(4aS 10aS)-, Masa 450 (M + 1)$^+$**

Ejemplo 466 **Ácido carbámico dimetil-, éster 4-{[7-{[(dimetilamino)-carbonil]oxi}-1,3 4 9 10 10a-hexahidro-2-hidroxi-2 propil 4a(2H)-fenantrenil]metil}fenílico (4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58, Masa 526 (M + 18)$^+$

**Ejemplo 467** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-2-propil- (4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 468** **2(1H)-Fenantrenona 4a-[(3-aminofenil)metil]-3 4 4a 9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi- O-etiloxima (4aS-trans)-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77, Masa 365 $(M+1)^+$

**Ejemplo 469** **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7-hidroxi-4b-[{4-[(1-metiletil)amino]fenil}metil]-7 propil-2-fenantrenílico (4bS 8aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58 Masa 479 $(M+1)^+$

**Ejemplo 470** **2 Fenantrenol 4b-[(3-aminofenil)metil]-7-(etoxiamino)-4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro- (4bS 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 Masa 367 $(M+1)^+$

**Ejemplos 471 472**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 471 472 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58

**Ejemplo 471** **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-[(3-aminofenil)metil] 7-(etoxiimino)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-2-fenantrenílico (4aS-trans)-, Masa 436 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 472** **Ácido carbámico dimetil- éster 4b-{[3-{[(dimetilamino)carbonil]amino}fenil]metil}-7-(etoxiimino)-4b 5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-2-fenantrenílico, (4aS-trans)-, Masa 407 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 473** **2 7-Fenantrenodiol 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)- (4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 390 $(M+1)^+$

**Ejemplo 474** **Ácido carbámico, dimetil- éster 4b-{[4-(dimetilamino)-fenil]metil}-4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro 7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico (4bS,8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58 Masa 461 $(M+1)^+$

**Ejemplo 475** **2-Fenantrenol 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-7-(etil-amino)-4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro- (4bS 8aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en la Preparación 4, Masa 379 $(M+1)^+$

**Ejemplo 476** **Acetamida N-[4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-hidroxi-3-fenantrenil}-N-etil- (4aR,10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 47 Masa 421 $(M+1)^+$

**Ejemplo 477** **Acetamida N-[4-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi 2-(1 propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- (4aS 10aR)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 404 $(M+1)^+$

**Ejemplos 478-479**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 478-479 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58

**Ejemplo 478** **Ácido 1-piperazinacarboxílico 4-metil- éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7**

hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, (4bS 8aR)- Masa 516 $(M+1)^+$

Ejemplo 479 **2 7-Fenantrenodiol 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-2-(1-propinil)- 7 carbamato, (4aS,10aR)-, Masa 433 $(M+1)^+$**

Ejemplo 480 **4-Morfolinacarboxamida N-[4-{[1 3 4 9 10 10a hexahidro-2 7 dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil] metil}fenil]-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 476 $(M+2)^+$

Ejemplo 481 **Ácido carbámico [3-(dimetilamino)propil]- éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico (4bS 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 518 $(M+1)^+$

Ejemplo 482 **Acetamida, N-{4-[{7-[(aminocarbonil)oxi]-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2-hidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil}metil]-fenil}- (4aS,10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55, Masa 447 $(M+1)^+$

Ejemplo 483 **Benzonitrilo 4-{[1 3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2 propil-4a(2H)-fenantrenil]metil}-, (4aS,10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136, Masa 375 (M)

**Ejemplos 484-487**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 484-487 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 484 Ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7,8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 530 $(M+1)^+$

Ejemplo 485 Ácido 1 piperidinacarboxílico 4-(dimetilamino)- éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 544 $(M+1)^+$

Ejemplo 486 Ácido 1-piperazinacarboxílico 4-acetil- éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 544 $(M+1)^+$

Ejemplo 487 2 7-Fenantrenodiol 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-(1-propinil)- 7-(metilcarbamato) [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 447 $(M+1)^+$

Ejemplos 488-489

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 488-489 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6

Ejemplo 488 2(1H)-Fenantrenona, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil} 3 4 4a 9 10,10a-hexahidro-7 hidroxi- (4aS-trans)- Masa 350 $(M+1)^+$

Ejemplo 489 Ácido carbámico [4-{[1,3,4,9 10,10a-hexahidro-7-hidroxi-2-oxo-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- éster 1 1-dimetiletílico, (4aS-trans)- Masa 423 $(M+2)^+$

Ejemplo 490 Ácido carbámico, 1H-1,2,4-triazol-3-il, éster 4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico (4bS 8aR)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 500 $(M+1)^+$

**Ejemplo 491** **2 7-Fenantrenodiol, 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil} 1 2 3,4 4a 9,10,10a-octahidro-2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aα)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 395 $(M+2)^+$

**Ejemplos 492-495**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 492-495 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 492** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-[(4-hidroxifenil)metil]-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 362 (M)**

**Ejemplo 493** **Glicocola N [3-{[1,3 4 9 10 10a-hexahidro-2-hidroxi 7-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil} fenil]-N-metil- éster metílico [2R-(2α 4aα,10aβ)]- Masa 521 $(M+2)^+$**

**Ejemplo 494** **Glicocola N-[3-{[1,3,4,9,10,10a-hexahidro 2-hidroxi-7-(2-metoxi-2-oxoetoxi) 2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil} fenil]-N (2-metoxi-2-oxoetil)- éster metílico [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 579 $(M+2)^+$**

**Ejemplo 495** **Urea N-[4-{[1,3,4,9,10,10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1 propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-N N-dimetil- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, Masa 435 $(M+2)^+$**

**Ejemplo 496** **Acetamida 2-[{3-[{7-(2-amino-2-oxoetoxi)-1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2-hidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil}metil]-fenil}metilamino]- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55 Masa 491 $(M+2)^+$

**Ejemplos 497 499**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 497-499 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 497** **Metanosulfonamida N-[4-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- Masa 442 $(M+3)^+$**

**Ejemplo 498** **Acetamida N-[4-{[1 3 4,9 10 10a-hexahidro 2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 404 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 499** **Acetamida N-[4-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H) fenantrenil]metil}fenil]- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 404 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 500** **Ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b,5,6 7,8,8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1 propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α,8aβ)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 470 $(M-16)^+$

**Ejemplo 501** **2-Pindinacarboxamida N-[4-{[1 3 4,9,10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 434 $(M-32)^+$

**Ejemplo 502** **Ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico monohidrocloruro [4bS**

**(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 506 $(M-17)^+$

**Ejemplo 503** **5-Isoxazolcarboxamida N-[4-{[1 3 4 9 10 10a hexahidro 2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 459 $(M+3)^+$

**Ejemplo 504** **Acetamida 2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi]-, [4bS (4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55 Masa 404 $(M+1)^+$

**Ejemplo 505** **1(2H)-Pirimidinaacetamida, N-[4-{[1 3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7-dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]-metil}fenil]-3,4-dihidro-5-metil-2,4-dioxo- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 546 $(M+18)^+$

**Ejemplo 506** **Ácido carbámico, dimetil-, éster 2-{[7-{[(dimetilamino)-carbonil]oxi}-4b-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-4b 5 6 7 8,8a 9,10-octahidro-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]-oxi}etílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 576 $(M+1)^+$

**Ejemplo 507** **Acetamida, N-[2-(dimetilamino)etil]-2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 476 $(M+2)^+$

**Ejemplos 508 511**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 508-511 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 508** **Ácido carbámico, [3-(dimetilamino)propil] éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 457 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 509** **Ácido carbámico dimetil- éster 1,2,3,4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2 7-fenantrenodifil co [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 489 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 510** **Ácido carbámico [2-(4-morfolinil)etil]-, éster 4b,5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 485 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 511** **Ácido carbámico, [3-(1H-imidazol-1-il)propil] ester 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1 propinil) 2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 498 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 512** **Ácido acético {[4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- éster metílico [4bS (4bα,7α 8aβ)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 54 Masa 418 (M)

**Ejemplo 513** **1H-imidazol-4-sulfonamida N-[4-{[1,3 4 9 10 10a-hexahidro-2 7 dihidroxi-2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]-metil}fenil]-1-metil- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 523 $(M+18)^+$

**Ejemplo 514** **Acetamida N-[2-(4-morfolinil)etil]-2 {[4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, Masa 517 $(M+1)^+$

**Ejemplo 515** **Acetamida 2 2'-{[1,2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2 7-fenantrenodiil]bis(oxi)}bis-[2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55, Masa 459 $(M-1)^+$

**Ejemplo 516** **Acetamida N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-{[4b,5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1 propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα 7α,8aβ)]**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 512 $(M+1)^+$

**Ejemplo 517** **Ácido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 461 $(M+1)^+$

**Ejemplo 518** **Ácido carbámico, [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 517 MS 498 $(M+1)^+$

**Ejemplos 519-523**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 519-523 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

**Ejemplo 519** **Acetamida, 2-{[4b 5 6 7 8 8a 9,10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-[2-(3-piridinil)etil]- [4bS-(4bα 7α 8aβ)] Masa 509 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 520** **Piperazina, 1-metil-4-{[{4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-acetil}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 487 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 521** **Acetamida, N-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2 {[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 544 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 522** **Piperidina 1-{[{4b 5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]acetil}-4-(1-pirrolidinil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 541 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 523** **Acetamida N-metoxi-2-{[4b,5 6,7,8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenil]oxi} [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 432 $(M-1)^+$**

**Ejemplo 524** **2-Fenantrenol 7-[(4 5-dihidro-1H-imidazol 2 il)metoxi]-1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 429 $(M+1)^+$

**Ejemplos 525-526**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 525-526 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 525 **Ácido carbámico [3-(1-pirrolidinil)propil] éster 4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)] , Masa 501 $(M+1)^+$**

Ejemplo 526 **Acetamida N-hidroxi-2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-[4bS-(4bα,7α 8aβ)]- Masa 418 $(M-1)^+$**

Ejemplos 527 528

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 527-528 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67

Ejemplo 527 **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]-, Masa 444 $(M+1)^+$, isómero del compuesto del título del Ejemplo 528**

Ejemplo 528 **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(1-pirrolidinil)etoxi]- Masa 444 $(M+1)^+$ isómero del compuesto del título del Ejemplo 527**

Ejemplos 529-535

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 529-535 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

Ejemplo 529 **Acetamida N-(metilsulfonil)-2-{[4b,5,6 7 8 8a 9 10-octa-hidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]-oxi}-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- Masa 480 (M-1)$^+$**

Ejemplo 530 **Acetamida, 2-{[4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi} N (2**

pindinilmetil)-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 531 Acetamida 2-{[4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-(3-pindinilmetil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- Masa 495 $(M+1)^+$

Ejemplo 532 Acetamida, 2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-3-piridinil-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Masa 481 $(M+1)^+$

Ejemplo 533 Acetamida, 2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-pirazinil-[4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, Masa 482 $(M+1)^+$

Ejemplo 534 Etanimidamida, 2-{[4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Masa 403 $(M+1)^+$

Ejemplo 535 Ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b-{[4-(acetilamino)fenil]metil}-4b,5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 544 $(M+1)^+$

Ejemplo 536 Ácido carbamotioico, dimetil- éster O-[4b,5,6,7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico] [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 434 $(M+1)^+$

Ejemplos 537-538

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 537-538 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

**Ejemplo 537** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2-(1-propinil)-7-(2-pirimidiniloxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 425 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 538** **2-Fenantrenol, 7-[(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) [2R-(2α,4aα,10aβ)]- Masa 454 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 539** **Acetamida N-[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]-2-{[4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS (4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 515 $(M+1)^+$

**Ejemplo 540** **Ácido carbámico, [2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil) 2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 501 $(M+1)^+$

**Ejemplo 541** **3-Piridinacarboxamida 6-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 467 $(M+1)^+$

**Ejemplo 542** **Ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(2-propenil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 437 $(M+1)^+$

**Ejemplos 543-544**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 543-544 se prepararon

mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 69

**Ejemplo 543** **2-Fenantrenol 7-{[5 {2-(dimetilamino)etil}-1 2 4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1,2,3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]- Masa 500 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 544** **2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-{[5-(1-piperidinilmetil)-1,2 4-oxadiazol-3-il]-metoxi}-2-(1-propinil)- [2R (2*α* 4a*α* 10a*β*)]- Masa 526 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 545** **2-Fenantrenol 7-[(4 6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi]-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 486 $(M+1)^+$

**Ejemplos 546-547**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 546-547 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 72

**Ejemplo 546** **2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-7-{[3-(1-piperidinilmetil)-1,2 4-oxadiazol-5-il]-metoxi}-2-(1-propinil)- [2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]- Masa 526 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 547** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[3-(2-pindinil)-1 2 4-oxadiazol-5-il]metoxi}- [2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]- Masa 506 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 548-550**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 548-550 se prepararon

mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 548** **Ácido carbámico [2-(3-piridinil)etil]-, éster 4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1 propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]- Masa 495 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 549** **Ácido carbámico (2-piridinilmetil)-, éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, Masa 481 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 550** **Ácido carbámico, [2-(2-piridinil)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, Masa 495 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 551** **2 Fenantrenol 4b 5 6 7 8,8a 9 10-octahidro-4b-pentil-7 propil-, (4bR,8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 Masa 313 (M-1)$^+$

**Ejemplos 552 553**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 552-553 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 552** **Ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b,5,6,7,8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα 7α,8aβ)]- Masa 439 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 553** **Ácido carbámico [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa**

413 $(M+1)^+$

Ejemplo 554 **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-7-(piraziniloxi) [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 377 $(M+1)^+$

Ejemplo 555 **Ácido carbámico (1H-tetrazol-5-ilmetil)- éster 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 470 $(M-1)^+$

Ejemplo 556 **2-Fenantrenol 7-[(4-cloro-2-pirimidinil)oxi]-1 2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 460 $(M+1)^+$

Ejemplos 557-558

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 557-558 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 72

Ejemplo 557 **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-{[3-(1-piperidinilmetil)-1 2 4-oxadiazol-5-il]metoxi}-4a-propil-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 478 $(M+1)^+$**

Ejemplo 558 **2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-propil 2-(1-propinil)-7-{[3-(2-pirdinil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-metoxi}- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 458 $(M+1)^+$**

Ejemplos 559 561

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 559-561 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 559** **Ácido carbámico (4-pirıdınılmetıl)- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenılmetıl) 7-(1 propınıl)-2 fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 481 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 560** **Ácido carbámico, (3-pırıdınılmetıl)- éster 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxı-4b-(fenilmetıl)-7-(1-propınıl)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 481 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 561** **Ácido carbámico, (3-pırıdınılmetıl)- éster 4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahıdro 7-hıdroxı-4b-propıl-7-(1-propinil)-2 fenantrenílico [4bR-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 433 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 562** **2-Fenantrenol 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahıdro-7-[(5-metoxı-2-pırımıdınil)oxi]-4a-(fenılmetıl)-2-(1-propinil) [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 455 (M + 1)$^+$

**Ejemplo 563** **Morfolina 4-{[6-{[4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahıdro-7-hidroxı-4b-(fenılmetıl)-7-(1-propınıl)-2-fenantrenıl]oxı}-3-piridinil]carbonil}-, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 537 (M + 1)$^+$

**Ejemplos 564-565**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 564-565 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 564** **Acido carbámico, (2-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil-7-(1-**

propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 565 — Ácido carbámico (4-piridinilmetil)- éster 4b 5 6 7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-propil 7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 566 — 2-Fenantrenol, 7-[(5-amino-1H-1 2 4-triazol-3-il)metoxi]-1 2 3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-propil-2-(1-propinil)-[2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 62

Ejemplos 567-568

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 567-568 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 395 $(M+1)^+$

Ejemplo 567 — Piridina 3 3 -{[1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-(1-propinil)-2,7-fenantrenodiil]bis(oximetilen)}-bis- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 568 — Piridina, 4,4'-{[1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2 7-fenantrenodiil]bis-(oximetilen)}bis- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 529 $(M+1)^+$

Ejemplo 569 — 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 4-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3 picolilo MS, m/z 438 $(M+H)^+$

**Ejemplo 570** **2,7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-pentil-2-propil-, [2R-(2α,4aα,10aα)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, Masa 313 $(M-17)^+$

**Ejemplo 571** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-pentil 2-(1-propinil)-7-(piraziniloxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 405 $(M+1)^+$

**Ejemplo 572** **Ácido carbámico, [2-(1-pirrolidinil)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bR-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 467 $(M+1)^+$

**Ejemplo 573** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-propil-2 (1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 390 $(M+1)^+$

**Ejemplo 574** **Acido carbámico [2-(4-piridinil)etil]- éster 4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59, Masa 495 $(M+1)^+$

**Ejemplo 575** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 30 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 252 y 9,2 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre

$Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ usando MeOH al 4% en $CH_2Cl_2$ como eluyente proporcionó 40 mg (65%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 419 $(M+2)^+$

**Ejemplos 576-577**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 576-577 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

**Ejemplo 576** **Acetamida, 2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-[2-(4-piridinil)etil]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- Masa 509 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 577** **Acetamida 2-{[4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-N-[2-(2-piridinil)etil]-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Masa 509 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 578** **2-Fenantrenol, 1 2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2 picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo MS m/z 438 $(M+H)^+$

**Ejemplos 579-580**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 579-580 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 579** **Ácido carbámico, [2-(2-piridinil)etil]- éster 4b,5 6 7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα,7α 8aβ)]-, Masa 476 $(M+2)^+$**

**Ejemplo 580** **Ácido carbámico, [2-(4-morfolinil)etil]-, éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2 fenantrenílico [4bR (4bα 7α 8aβ)] Masa 483 (M+1)$^+$**

**Ejemplo 581** **2-Fenantrenol, 1,2 3 4,4a,9 10 10a-octahidro-7-[2-(4 morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67 Masa 460 (M+1)$^+$

**Ejemplo 582** **2-Fenantrenol 7-[(2 6-dimetoxi-4-pirimidinil)oxi]-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 485 (M+1)$^+$

**Ejemplos 583-584**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 583-584 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

**Ejemplo 583** **Ácido carbámico (4-piridinilmetil)- éster 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 461 (M+1)$^+$**

**Ejemplo 584** **Acido carbámico (3-pirdinilmetil)-, éster 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bR-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 461 (M+1)$^+$**

**Ejemplos 585-588**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 585-588 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 75

**Ejemplo 585** **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[3 (1-pirrolidinil)pirazinil]oxi}-[2R-(2α,4aα,10aβ)]-, Masa 494 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 586** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-oxi}- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 494 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 587** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)-2 piridinil]-oxi}- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 493 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 588** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)pirazinil]oxi} [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 494 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 589** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(pirazinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 439 $(M+1)^+$

**Ejemplos 590-591**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 590-591 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67

**Ejemplo 590** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-[2-(1-piperazinil)etoxi]-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]- Masa 459 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 591** **Piperazina 1-acetil-4-{2-[{4b 5 6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-etil}- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]-, Masa 501 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 592** **2-Fenantrenol, 1 2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(2-pirimidiniloxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 405 $(M+1)^+$

**Ejemplo 593** **2-Fenantrenol 1 2 3 4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(pirazinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 419 $(M+1)^+$

**Ejemplo 594** **2 Fenantrenol 1,2,3 4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-pentil-2 (1 propinil)-7-(3-piridinilmetoxi) [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 575, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2 picolilo Masa 418 $(M+1)^+$

**Ejemplo 595** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 575 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 4-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2 picolilo Masa 418 $(M+1)^+$

**Ejemplos 596-599**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 596-599 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67

**Ejemplo 596** **2-Fenantrenol 1 2,3 4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenil metil)-2-(1-propinil) 7-{2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil] etoxi}-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 537 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 597** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(4-piridinilamino)etoxi]- Masa 467 $(M+1)^+$ isómero del compuesto del título del Ejemplo 598**

**Ejemplo 598** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-[2-(4-piridinilamino)etoxi]-, Masa 467 $(M+1)^+$ isómero del compuesto del título del Ejemplo 597**

**Ejemplo 599** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-pentil-2-(1-propinil)- [2R (2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 441 $(M+2)^+$**

**Ejemplos 600 601**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 600-601 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 600** **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-pentil-2-(1-propinil)-7-(5-pirimidinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 419 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 601** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(4-pirimidinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 439 $(M+1)^+$**

**Ejemplos 602-603**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 602-603 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 75

**Ejemplo 602** **2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[2-(1-pirrolidinil)-4-piridinil]-metoxi} [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 507 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 603** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro 4a-pentil-2-(1-propinil)-7-{[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]metoxi}- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 487 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 604** **2-Fenantrenocarbonitrilo 4b 5 6 7 8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-pentil-7-(1-propinil)- [4bR-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15, Masa 335 (M)

**Ejemplo 605** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[2-(4 morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67 Masa 464 $(M+1)^+$

**Ejemplo 606** **2-Fenantrenol, 1 2 3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del título del Ejemplo 605, Masa 464 $(M+1-$ $-HCl)^+$

**Ejemplo 607** **2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-2 4a-dipropil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67 Masa 416 $(M+1)^+$

**Ejemplos 608-609**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 608-609 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 608** **2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-pentil-7-(2-piperidinilmetoxi)-2-propil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 428 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 609** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-2-propil-7-[1-(4-piridinil)etoxi]- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, Masa 456 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 610** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9,10 10a-octahidro-7-[2-(4 morfolinil)etoxi]-4a-pentil-2 propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67 Masa 444 $(M+1)^+$

**Ejemplo 611** **Acetamida N-[2 (4-morfolinil)etil]-2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil 2-fenantrenil] oxi}-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 521 $(M+1)^+$

**Ejemplo 612** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-pentil-2-propil-7-(4-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 422 $(M+1)^+$

**Ejemplos 613-614**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 613-614 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 15

**Ejemplo 613** **2 Fenantrenocarbonitrilo 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 metoxi-4b-pentil-7-(1-propinil)- [4bR-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 367 $(M+18)^+$**

**Ejemplo 614** **2-Fenantrenocarbonitrilo 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-metoxi-4b-pentil-7-propil- [4bR-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]- Masa 371 $(M+18)^+$**

**Ejemplos 615-619**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 615-619 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

**Ejemplo 615** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-propil-7-(piraziniloxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

**Masa 429 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 616** **2 Fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-propil-7-(2-pirimidiniloxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- Masa 429 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 617** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(3-metil-pirazinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]- Masa 439 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 618** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-[(3-metil-2-quinoxalinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 489 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 619** **2-Fenantrenol, 7-[(3 6-dimetilpirazinil)oxi]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- Masa 453 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 620** **2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 452 (M + 1)$^+$

**Ejemplo 621** **2-Fenantrenol 1 2 3,4 4a,9 10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito más adelante en el Ejemplo 627 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2 metil-3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo, Masa 456 (M + 1)$^+$

**Ejemplo 622** **2-Fenantrenol, 7-[(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 458 $(M+1)^+$

**Ejemplo 623** **2 Fenantrenol 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(6-metil 2 pindinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 456 $(M+1)^+$

**Ejemplo 624** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(6 metil 2-pindinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 3-metil-2-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo (90% de rendimiento), MS, m/z 452 $(M+H)^+$

**Ejemplos 625-626**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 625-626 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

**Ejemplo 625** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-propil-7-{[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]oxi}-[2R-(2α,4aα,10aβ)]- Masa 479 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 626** **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenil-metil)-2-(1-propinil)-7-{[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]-oxi}- [2R-(2α 4aα,10aβ)]- Masa 493 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 627** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-2 propil-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 17 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo a temperatura ambiental durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 30 mg del compuesto del título del Ejemplo 10 y 8 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF

anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ utilizando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente, proporcionó 32 mg (84%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 442 $(M+1)^+$

**Ejemplo 628** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 propil-7-(3-pirdinilmetoxi)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo, Masa 442 $(M+1)^+$

**Ejemplos 629-633**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 629-633 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 629** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(6-metil-3-pirdinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, Masa 456 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 630** **2-Fenantrenol 1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(6-metil 3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 452 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 631** **Piridina 3 3'-{[1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-2 7-fenantrenodiil]bis-(oximetilen)}bis-(6-metil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 557 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 632** **2-Pirdinacarbonitrilo, 6-{[{4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-[4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 467 $(M+1)^+$**

Ejemplo 633 — 2 Pirdinacarbonitrilo 6-{[{4b 5 6 7,8,8a 9 10 octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-metil}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 481 $(M+18)^+$

Ejemplos 634 646

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 634-646 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 634 — 2-Fenantrenol, 7-[(3-amino-4-metil-2-piridinil)oxi]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 457 $(M+1)^+$

Ejemplo 635 — 2-Fenantrenol 7-[(3 amino-2-piridinil)oxi]-1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α 4aα,10aβ)]-, Masa 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 636 — 3-Piridinacarbonitrilo, 6-metil-2-{[4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- Masa 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 637 — 3-Piridinacarbonitrilo, 6-metil-2-{[4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}-, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 638 — 3-Piridinacarbonitrilo 2-{[4b 5 6 7 8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-, Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 639 — 2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-[2-(trifluorometil)fenoxi]-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 496 $(M+1)^+$

Ejemplo 640 — 2-Piridinacarbonitrilo, 6-{[4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-2 fenantrenil]oxi}- Masa 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 641 — 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-{[6-(trifluorometil)-2-piridinil]-oxi}-, Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 642 — 2-Piridinacarbonitrilo, 6-{[4b 5 6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 471 $(M+18)^+$

Ejemplo 643 — 3-Piridinacarbonitrilo, 4,6-dimetil-2-{[4b,5,6 7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 477 $(M+1)^+$

Ejemplo 644 — 3-Piridinacarbonitrilo 6-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil]oxi}-[4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-, Masa 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 645 — 3-Piridinacarbonitrilo 6-{[4b 5,6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]oxi}- [4bS (4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-, Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 646 — 3-Piridinacarbonitrilo, 4,6-dimetil-2-{[4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 481 $(M+1)^+$

**Ejemplos 647-649**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 647-649 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 647** **2-Fenantrenol 7-[(2 6-dicloro-4-pirimidinil)metoxi]-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α,4aα,10aβ)]- Masa 511 (M)**

**Ejemplo 648** **2-Fenantrenol 7-[(2 6-dimetoxi-4-pirimidinil)metoxi]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α 4aα,10aβ)]-, Masa 503 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 649** **2-Fenantrenol, 7-[(2-cloro-6-metil-4-piridinil)metoxi]-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 propil-[2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 490 (M)**

**Ejemplo 650** **2-Fenantrenol 7-[(6-cloro-2-piridinil)oxi]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 444 $(M-18)^+$

**Ejemplo 651** **2-Piridinacarbonitrilo, 3-{[{4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenil}oxi]-metil}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76, salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2-ciano-3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo (90% de rendimiento), MS, m/z 463 $(M+H)^+$

**Ejemplo 652** **2-Piridinacarbonitrilo 3-{[{4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-[4bS-(4bα 7α,8aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627 salvo porque se usó hidrocloruro de cloruro de 2-ciano-3-picolilo en lugar de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo Masa 449 $(M-17)^+$

**Ejemplos 653 660**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 653-660 se prepararon

mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

Ejemplo 653 — 2-Fenantrenol 1,2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro 7 [(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil) 2 propil-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 486 $(M+1)^+$

Ejemplo 654 — 2-Fenantrenol, 1,2,3 4,4a 9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-4-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 456 $(M+1)^+$

Ejemplo 655 — 2-Fenantrenol 1,2 3,4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-quinoleinilmetoxi)- [2R (2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 488 $(M+1)^+$

Ejemplo 656 — 2-Fenantrenol, 1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro 4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(2-quinoleinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 657 — 2-Fenantrenol, 1,2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metoxi-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, Masa 472 $(M+1)^+$

Ejemplo 658 — 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(pirazinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 659 — 2(1H)-Piridinona 3-{[{4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}-[4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 660 — 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(4-pirimidinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 443 $(M+1)^+$

**Ejemplo 661** **2 7 Fenantrenodiol, 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (3-metoxi-1-propinil)-4a-(fenilmetil))- [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 359 $(M-17)^+$

**Ejemplo 662** **3-Piridinacarboxamida 6-metil-2-{[4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil]-oxi}-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 485 $(M+1)^+$

**Ejemplos 663-665**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 663-665 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 663** **2-Fenantrenol 7-[(4 6-dimetil 2-pirimidinil)metoxi]-1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-[2R-(2α,4aα 10aβ)]- Masa 471 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 664** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(3-quinoleinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 492 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 665** **2-Fenantrenol 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(4-quinoleinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 492 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 666** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(3-metil-2-quinoxalinil)oxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 493 $(M+1)^+$

**Ejemplo 667** **2-Fenantrenol 1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 428 $(M-17)^+$

**Ejemplo 668** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metoxipropil)-4a-(fenilmetil))- [2S-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, Masa 363 $(M-17)^+$

**Ejemplo 669** **2 7-Fenantrenodiol 2-(etoxietinil)-1 2 3 4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil))- [2R (2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, Masa 359 $(M-17)^+$

**Ejemplos 670-671**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 670-671 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10

**Ejemplo 670** **2,7-Fenantrenodiol 1 2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(3-fenil 2-propinil)-, [2R-(2α 4aα,10aβ)]- Masa 405 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 671** **2 7-Fenantrenodiol, 2-(etoxietil)-1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil))- [2R (2α 4aα 10aβ)]- Masa 363 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 672** **3-Piridinacarbonitrilo, 6-{[{4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-2-fenantrenil}oxi]metil}- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 467 $(M+1)^+$

**Ejemplo 673** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metoxipropil)-4a-(fenilmetil)-7 (3-piridinilmetoxi)- [2S (2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

Se añadieron 15 mg de hidrocloruro de cloruro de 3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 28 mg del compuesto del título del Ejemplo 668 y 7 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$ utilizando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente, proporcionó 30 mg (87%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 472 $(M+1)^+$

**Ejemplo 674** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(6-metoxi-2-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 472 $(M+1)^+$

**Ejemplos 675-677**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 675-677 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

**Ejemplo 675** **2 7-Fenantrenodiol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil))- [2R (2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 375 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 676** **2,7 Fenantrenodiol 2-(etoximetil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil))-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-, Masa 349 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 677** **2 7-Fenantrenodiol 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil))-2-[(2 2 2-trifluoroetoxi)metil]-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 403 $(M-17)^+$**

**Ejemplo 678** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-pipendinilmetil)-4a (fenilmetil))- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 83, Masa 406 $(M+1)^+$

**Ejemplos 679-682**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 679 682 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

**Ejemplo 679** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-2-{[2-(1-metiletoxi)etoxi]metil}-4a-(fenilmetil)}-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 423 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 680** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(metoximetil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-pindinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 444 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 681** **2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-pindinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 458 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 682** **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-[(2-metoxietoxi)metil]-4a-(fenilmetil)- (4aS 10aR)-, Masa 397 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 683** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2 metil-5-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 Masa 462 $(M+1)^+$

**Ejemplos 684-685**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 684-685 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 72

**Ejemplo 684** **2-Fenantrenol 7-{[5-(1 1-dimetiletil)-1 2 4-oxadiazol 3-il]metoxi}-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2-propil- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- Masa 489 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 685** **2-Fenantrenol 7-{[5-(3 5-dimetil-4-isoxazolil)-1 2 4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]- Masa 510 (M-17)$^+$**

**Ejemplo 686** **2-Fenantrenol 1,2,3 4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(3-metoxi-1-propinil)-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 76, Masa 468 (M + 1)$^+$

**Ejemplo 687** **2 Fenantrenol, 4b 5 6 10-tetrahidro-7-fenil-4b-(fenilmetil)- (S)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 364 (M + 1)$^+$

**Ejemplos 688-691**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 688-691 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 51

**Ejemplo 688** **2(1H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-3 4 4b 5,6,7,8,8a 9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- {4bS-[4b$\alpha$(E),7$\alpha$ 8a$\beta$]}-, véase además el Ejemplo 51**

**Ejemplo 689** **2(3H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-4,4a,4b,5,6,7,8,8a 9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1 propinil)-, [4bS(E) 7S 8aR]- MS 312 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 690** **2(3H)-Fenantrenona 4b-(2-butenil)-4,4a 4b 5 6 7 8 8a 9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- {4aR-[4aα 4bβ(E) 7β 8aα]}-, véase además el Ejemplo 51**

**Ejemplo 691** **2(1H)-Fenantrenona, 4b-(2-butenil)-3 4 4b 5 6 7 8,8a,9,10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)- {4bS-[4bα(E),7β,8aβ]}- MS 313 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 692** **2(3H) Fenantrenona 4b-(2-butenil)-4 4a,4b,5,6,7 8,8a 9 10-decahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, oxima [4bS(E) 7R 8aR]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77 MS 328 $(M+1)^+$

**Ejemplos 693-695**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 693-695 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136

**Ejemplo 693** **2-Fenantrenol 4b 5 6 8a,9,10-hexahidro-4b-[(4-hidroxifenil)metil]-7-propil- (4bS-cis)-, MS 349 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 694** **2 7-Fenantrenodiol 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1 2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-2-propil-,(4aS 10aS)- MS 370 $(M+1)^+$ isómero del producto del título del Ejemplo 695**

**Ejemplo 695** **2 7-Fenantrenodiol 4a-{[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-propil- (4aS 10aS)- MS 370 $(M+1)^+$ isómero del producto del título del Ejemplo 694**

**Ejemplo 696** **2-Fenantrenol 4a-{[3-(dimetilamino)fenil]metil}-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-(2-hidroxietoxi)-2-(1-**

**propinil)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- véase además el Ejemplo 60**

**Ejemplos 697-699**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 697-699 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 697** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-1 1 4a-trimetil-2-(1-propinil)- MS 299 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 698** **2,7-Fenantrenodiol 2-(3-fluoro-3-metil-1 butinil)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 394 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 699** **2 7-Fenantrenodiol 2-(3-fluoro-3-metil-1-butinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2S-(2α 4aβ 10aα)]- MS 394 (M + 1)$^+$**

**Ejemplo 700** **2-Fenantrenol, 2-(3,3-dimetilbutil)-1 2 3 4 4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3 piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 485 (M + 1)$^+$

**Ejemplo 701** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro 2-(2 feniletil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 414 (M + 1)$^+$

**Ejemplo 702** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-[(metiltio)metil]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 370 (M + 1)$^+$

**Ejemplos 703 705**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 703-705 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 703** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(2-feniletil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-, MS 505 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 704** **2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10 10a-octahidro-7-[(2 metil-5-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 463 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 705** **2-Fenantrenol 7-{[5-(1 1-dimetiletil)-1 2 4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1,2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 2-propil-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 490 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 706** **2-Fenantrenol 7-{[5-(3 5-dimetil-4-isoxazolil)-1 2 4-oxadiazol-3-il]metoxi}-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil- [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 69, MS 529 $(M+1)^+$

**Ejemplo 707** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 2 (3 metoxi-1-propinil)-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 469 $(M+1)^+$

**Ejemplos 708 710**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 708-710 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

**Ejemplo 708** **2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]- 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 7-(3-**

piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplo 709 — 2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7 (3-pindinilmetoxi)-2-[(2,2 2-trifluoroetoxi)-metil]- [2R-(2α,4aα 10aβ)]- MS 513 $(M+1)^+$

Ejemplo 710 — 2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 [(1 metiletoxi)metil]-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 458 $(M+1)^+$

Ejemplo 711 — 2-Fenantrenol 2-(azidometil)-1,2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α,4aα 10aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 82 MS 473 $(M+1)^+$

**Ejemplos 712-717**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 712-717 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81

Ejemplo 712 — 2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-[(2-piridinilmetoxi)-metil]- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 522 $(M+1)^+$

Ejemplo 713 — Propanonitrilo 3-{[1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 hidroxi-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-fenantrenil]-metoxi}- [2R-(2α 4aα,10aβ)]- MS 484 $(M+1)^+$

Ejemplo 714 — 2-Fenantrenol, 2-[(ciclopentiloxi)metil]-1,2,3,4,4a,9,10,10a--octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 499 $(M+1)^+$

Ejemplo 715 — 2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a 9 10,10a-octahidro-2-{[(3-metil-3-oxetanil)metoxi]metil}-4a-(fenilmetil)-7-(3 piridinil-

metoxi)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 515 $(M+1)^+$

Ejemplo 716 2-Fenantrenol 2-[(1,1-dimetiletoxi)metil]-1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7 (3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- MS 487 $(M+1)^+$

Ejemplo 717 2-Fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-2-(fenoximetil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 507 $(M+1)^+$

Ejemplo 718 Ácido 1H-benzo[e]indeno-2-carboxílico, 2 3 3a 4 5 9b-hexahidro-9b-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- éster metílico, [2R-(2$\alpha$,3a$\alpha$,9b$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 429 $(M+1)^+$

Ejemplo 719 Espiro[1 3-dioxolan-2 2 (1 H)-fenantren]-7 -ol 3 4 4 a 9',10',10'a-hexahidro-4 a-(fenilmetil) (4 aS-trans)-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7, MS 351 $(M+1)^+$

Ejemplo 720 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2 (1H-imidazol 1-ilmetil)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 48 MS 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 721 2 7-Fenantrenodiol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1H-1 2 4-triazol-1-ilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]- véase además el Ejemplo 48

Ejemplo 722 2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-[2-(2-piridinil)etil]- [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10, MS 415 $(M+1)^+$

**Ejemplos 723-724**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 723-724 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 506 $(M+1)^+$

**Ejemplo 723** **2-Fenantrenol 1 2,3 4 4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-[2-(2-piridinil)etil]-7-(3-pirıdınılmetoxı)- [2S (2α,4aα 10aβ)]-**

**Ejemplo 724** **2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahıdro-2-[(metiltio)metıl]-4a-(fenılmetıl)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 461 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 725** **2-Fenantrenol, 2-[(ciclobutiloxi)metil]-1,2,3 4,4a 9 10 10a-octahıdro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

Se añadieron 0,019 ml de ciclobutanol a 85°C durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 20 mg del compuesto del título de la Preparación 20 y 6 mg de Na en 1 ml de DMF anhıdra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa en $SiO_2$, usando acetona al 8% en cloruro de metileno como eluyente, proporcionó 18 mg (76%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 484 $(M+1)^+$

**Ejemplos 726-734**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 726-734 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725

**Ejemplo 726** **2-Fenantrenol, 2-[(2-fluoroetoxi)metil]-1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-pirıdınılmetoxı)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-, MS 477 $(M+1)^+$**

Ejemplo 727 — 2-Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-{[2-(metiltio)etoxi]metil}-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-[2R--(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 505 $(M+1)^+$

Ejemplo 728 — 2-Fenantrenol 2-[(2 2-dimetilpropoxi)metil] 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 501 $(M+1)^+$

Ejemplo 729 — 2-Fenantrenol, 2-[(2-etilbutoxi)metil]- 1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, MS 515 $(M+1)^+$

Ejemplo 730 — 2 Fenantrenol 2-[(2-butiniloxi)metil]- 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 731 — 2-Fenantrenol 2-[(ciclohexilmetoxi)metil]- 1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7 (3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 527 $(M+1)^+$

Ejemplo 732 — 2-Fenantrenol, 2-[(ciclopentilmetoxi)metil]- 1 2 3,4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 513 $(M+1)^+$

Ejemplo 733 — 2-Fenantrenol 2-[(ciclobutilmetoxi)metil]- 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 499 $(M+1)^+$

Ejemplo 734 — 2-Fenantrenol, 1 2 3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-{[(3-fenil-1-propinil)oxi]metil}-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 545 $(M+1)^+$

Ejemplo 735 — 2-Fenantrenol, 2-(3-fluoro-3-metil-1-butinil)- 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil) 7-(3-

**piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplos 736-738**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 736-738 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 736** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-[2R-(2α 4aα,10aβ)]- MS 481 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 737** **2-Fenantrenol, 1,2,3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinilmetoxi)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)- [2R-(2α 4aα,10aβ)]- MS 482 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 738** **Pindina 3-{[{3 ,4' 4'a 9 10 ,10 a-hexahidro-4 a-(fenilmetil)espiro[1 3-dioxolan-2,2'(1 H)-fenantren]-7 -il}oxi]metil}-, (4 aS-trans)-, MS 443 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 739** **2-Fenantrenol, 2-(etoximetil)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-pirdinilmetoxi)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 11 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 676 y 5 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa ($SiO_2$) utilizando EtOAc al 45% en hexanos como eluyente, proporcionó 24 mg (96%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 458 $(M+1)^+$

**Ejemplo 740** **2-Fenantrenol 2-(etoximetil)-1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 463 $(M+1)^+$

**Ejemplo 741** **2-Fenantrenol 2-(etoximetil)-1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-7-[2-(4-morfolinil)etoxi]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 67, MS 481 $(M+1)^+$

**Ejemplos 742-744**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 742-744 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

**Ejemplo 742** **2-Fenantrenol 2-(etoximetil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(piraziniloxi)- [2R-(2*α*,4a*α* 10a*β*)]-, MS 446 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 743** **2-Fenantrenol 7-[(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)oxi]-1 2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)- [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]- MS 475 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 744** **3-Pindinacarboxamida, 6-{[7-(etoximetil)-4b 5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenil]oxi}-, [4bS-(4b*α*,7*α* 8a*β*)]-, MS 488 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 745** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-2-[(metilsulfonil)metil]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-**

Se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (58 mg) a temperatura ambiental, bajo nitrógeno, al producto del título del Ejemplo 702 (20 mg) en $CH_2Cl_2$ y se controló la reacción por TLC Una vez consumido el material de partida se sofocó la

reacción con una disolución de bisulfito sódico al 10% y se sometió la mezcla a extracción con $CH_2Cl_2$ (3x) Las capas orgánicas fueron combinadas secadas con $Na_2SO_4$ filtradas y concentradas Una purificación por cromatografía de resolucion rápida con MeOH al 10% en $CH_2Cl_2$ proporcionó 15 mg de sólido blanco Masa 402 $(M+1)^+$

**Ejemplo 746** **2-Fenantrenol, 2-(ciclopropiletinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se utilizó el compuesto del título del Ejemplo 150 Masa 478 $(M+1)^+$

**Ejemplos 747-748**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 747-748 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76

**Ejemplo 747** **2-Fenantrenol 2-(ciclopropiletinil)-1,2,3,4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-, MS 465 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 748** **2-Fenantrenol, 2 (2-ciclopropiletil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)- [2R-(2α 4aα 10aβ)]- MS 469 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 749** **2-Fenantrenol, 2-(2-ciclopropiletil)-1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque, como material de partida, se usó el producto del título del Ejemplo 377, Masa 482 $(M+1)^+$

**Ejemplo 749a** **2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-**

**(2R 4aS 10aR)-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se usó el producto del título del Ejemplo 799 Masa 482 $(M+1)^+$

**Ejemplo 749b** **2-Piridinacarbonitrilo 3-{[{(4bS 7R 8aR)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenil}oxi]metil}-**

Se añadieron 400 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-cianol-3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche, bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 222 mg del compuesto del título del Ejemplo 750 y 55 mg de NaH al 60% en 5 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3), lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía en columna, utilizando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporcionó 220 mg (74%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, Masa 439 $(M+1)^+$

**Ejemplo 750** **2,7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 323 $(M+1)^+$

**Ejemplo 751** **2-Fenantrenol 2 [(ciclobutiloxi)metil]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(1-óxido-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 503 $(M+1)^+$

**Ejemplo 752** **Ácido carbámico dimetil-, éster 7-(etoximetil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58 MS 439 $(M+1)^+$

**Ejemplo 753** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9 10 10a-octahidro-7-(1-metiletoxi)-4a-(fenilmetil)-2-[(2-piridinilmetoxi)metil]- [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 473 $(M+1)^+$

**Ejemplo 754** **2 Fenantrenol, 1 2,3 4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-{[2-(1H pirazol-1-il)etoxi]metil}-7-(3-piridinilmetoxi)-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725 MS 525 $(M+1)^+$

**Ejemplo 755** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 7-(ciclopropiletinil)-4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-éster metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14, MS 416 $(M+1)^+$

**Ejemplo 756** **2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil 3--piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(3 3 3-trifluoropropil)-[2S-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se usó el producto del título del Ejemplo 348 MS 510 $(M+1)^+$

**Ejemplo 757** **2-Fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropil)- [2S-(2α 4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 497 $(M+1)^+$

**Ejemplo 758** **2-Fenantrenometanol 7-(ciclopropiletinil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-α,α-dimetil-4b-(fenilmetil)- [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 19 MS 415 $(M+1)^+$

**Ejemplos 759 760**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 759-760 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725

**Ejemplo 759** **2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1 2 3 4 4a 9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-4-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 505 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 760** **2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-7-[(5-metil-3-isoxazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]- MS 489 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 761** **2-Fenantrenol 2-(etoximetil)-1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-4-tiazolil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-[2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 479 $(M+1)^+$

**Ejemplo 762** **2-Fenantrenol, 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinilmetoxi)-, [2R- -(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725, MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplo 763** **2-Fenantrenol 2-[(ciclopropilmetoxi)metil]-1 2,3 4 4a 9,10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-**

El compuesto del título se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se utilizó el producto del título del Ejemplo 675

Masa 498 $(M+1)^+$

**Ejemplo 764** **2-Fenantrenol, 2 (etoximetil)-1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahidro 7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil) [2R-(2*α* 4a*α* 10a*β*)]-**

Se añadieron 9 mg de hidrocloruro de cloruro de 2-metil-3-picolilo a temperatura ambiental durante la noche con agitación y bajo una atmósfera de $N_2$ a una disolución de 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 676 y 3 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por TLC preparativa ($SiO_2$), utilizando EtOAc al 55% en hexanos como eluyente proporcionó 21 mg (81%) del producto del título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco, MS 472 $(M+1)^+$

**Ejemplo 765** **2-Fenantrenocarboxamida 7-(etoximetil)-4b,5 6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil- [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 472 $(M+1)^+$

**Ejemplo 766** **2-Fenantrenol, 2-(2-ciclopropiletil)-1 2 3 4 4a 9,10 10a-octahidro-7-[(2-metilfenil)metoxi] 4a-(fenilmetil)- [2R-(2*α*,4a*α* 10a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 482 $(M+1)^+$

**Ejemplo 767** **2 Fenantrenol, 2 (2-ciclopropiletil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-(fenilmetoxi)-4a-(fenilmetil)- [2R-(2*α*,4a*α*,10a*β*)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 468 $(M+1)^+$

**Ejemplo 768** **2-Fenantrenocarbonitrilo, 7-(etoximetil)-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-[4bS (4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 377 $(M+1)^+$

**Ejemplos 769-770**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 769-770 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 725

**Ejemplo 769** **2-Fenantrenocarbonitrilo 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-[(2 2 2-trifluoroetoxi)metil] [4bS-(4bα,7α 8aβ)]- MS 430 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 770** **2-Fenantrenocarbonitrilo 7-[(ciclopropilmetoxi)metil]-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- MS 403 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 771** **2-Fenantrenocarboxamida 7-(2-pentil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se añadieron 2 ml de una disolución 0 5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio, preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 150 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5 6,7,8,8a 9,10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(pentil)- éster metílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- en 7 ml de diclorometano La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas Se añadió 1 ml más de disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas más Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente, proporcionó 172 mg (94%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 511 $(M+1)^+$

**Ejemplo 771A 1** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(butil) éster metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14 MS 421 $(M+1)^+$

**Ejemplo 771A-2** **2-Fenantrenocarboxamida 7-butil-4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7R 8aR)-**

Se añadieron 3 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2 metil-3-aminometilpiridina-aluminio, preparada como en el Ejemplo 772 a una disolución agitada de 210 mg del compuesto del título del Ejemplo 771A-1 en 10 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 163 mg (63%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 497 $(M+1)^+$

**Ejemplo 771B** **2-Fenantrenocarboxamida, 7-(ciclopropiletinil)-4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7R 8aR)- (véase el Esquema C C-5 → C 8)**

Se añadieron 3 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2-metil-3 aminometilpiridina aluminio, preparada como en el Ejemplo 772 a una disolución agitada de 200 mg de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b 5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(ciclopropil-etinil)-, éster metílico, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- en 10 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación mediante cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando

como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 196 mg (81%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 505 $(M+1)^+$

Ejemplo 771C 1 **Ácido metanosulfónico trifluoro éster 4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-2 fenantrenílico, (4bS 7S 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 13, MS 537 $(M+1)^+$, $^1$H-NMR (400 MHz, $d_6$-acetona), $\delta$ 7 18 (d 1H J = 2 9) 6 83 (dd 1H J = 2 9 8 7), 6,43 (d 1H J = 8 7)

Ejemplo 771C-2 **Acido 2-fenantrenocarboxílico 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(3 3 3-trifluoropropil)-éster metílico (4bS,7S,8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del título del Ejemplo 14 MS 447 $(M+1)^+$ $^1$H-NMR (400 MHz, $CD_3OD$), $\delta$ 7 75 (d 1H J = 1 7) 7 40 (dd 1H J = 1 7, 8,2), 6,39 (d, 1H J = 8,2)

Ejemplo 771C-3 **2-Fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9 10 octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(3 3 3-trifluoropropil)- (4bS 7S,8aR)-**

Se añadieron 4 ml de una disolución 0 5 M de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio, preparada como en el Ejemplo 772 a una disolución agitada de 286 mg del compuesto del título del Ejemplo 771C-2 en 12 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 272 mg (79%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 537 $(M+1)^+$

**Ejemplo 771D** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(propoximetil)-N-3 piridinil- (4bS 7R 8aR)-**

Se añadieron 4 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 3-aminopiridina-aluminio preparada como en el Ejemplo 772 a una disolución agitada de 50 mg de ácido 2 fenantrenocarboxílico, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(propoximetil)- éster metílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]- en 5 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc, secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa ($SiO_2$) con MeOH al 3% en diclorometano proporcionó 9 mg (16%) del producto del título de este ejemplo en forma de sólido blanco, MS 485 $(M+1)^+$

**Ejemplo 771E-1** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(metil)- éster metílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 14 $^1$H-NMR (400 MHz $CD_3OD$) $\delta$ 7,81 (s 1H) 3 90 (s 1H) 1 29 (s 1H), MS 365 $(M+1)^+$

**Ejemplo 771E-2** **2 Fenantrenocarboxamida 4b,5 6,7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-7-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-(4bS 7R,8aR)-**

Se añadieron 8 2 ml de una disolución 0 5 M de amiduro de 2-metil-3 aminometilpiridina aluminio, preparada como en el Ejemplo 772 a una disolución agitada de 300 mg del compuesto del título del Ejemplo 771E 1 en 16 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$, utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 344 mg (92%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido

blanco MS 455 $(M+1)^+$

**Ejemplo 772** **2-Fenantrenocarboxamida 7-(etoximetil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi-8a-metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-**

Se añadieron 8 25 g de 2-metil-3 aminometilpiridina en 80 ml de diclorometano a 0°C, bajo $N_2$, a una disolución agitada de 31 ml de trimetilaluminio 2,0 M en tolueno y 24 ml de diclorometano La mezcla fue agitada a 0°C durante 20 minutos y luego a temperatura ambiental durante 1 hora para obtener una disolución de amiduro de 2-metil-3 aminometilpiridina-aluminio Se cargó otro matraz con 1 68 g de ácido 2-fenantrenocarboxílico, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(etoximetil) éster metílico, [4bS-(4bα,7α 8aβ)]-, en 80 ml de diclorometano A esta disolución se añadieron 32 ml de disolución de amiduro de 2-metil-3-aminometilpiridina-aluminio preparada del modo anteriormente descrito Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con diclorometano secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos, proporcionó 1 9 g (96%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco, MS 499 $(M+1)^+$

**Ejemplo 773** **2-Fenantrenol, 1,2,3 4,4a 9 10,10a-octahidro-2-[(1-metiletoxi)metil]-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-, [2R-(2α,4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 10 ml de isopropanol a 85°C durante la noche bajo una atmósfera de $N_2$, a una disolución de 500 mg del producto del título de la Preparación 21 y 135 mg de Na en 5 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NH_4Cl$, y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc (x3) lavada con salmuera, secada sobre $Na_2SO_4$, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía en columna, usando metanol al 1,5% en cloruro de metileno como eluyente, proporcionó 528 mg (93%) del producto del

título de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 486 $(M+1)^+$

**Ejemplo 774** **2-Fenantrenol, 1,2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-[(2 2 2-trifluoroetoxi)-metil]-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 773, MS 525,6 $(M+1)^+$

**Ejemplo 775** **2(3H)-Fenantrenona, 4a-[(4-isopropilaminofenil)metil]-4,4a,9,10-tetrahidro-7-hidroxi- (S)-, MS 362 $(M+H)^+$ véase además la Preparación 4**

**Ejemplo 776** **2,7-Fenantrenodiol 4a-[(4-aminofenil)metil]-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-(1-propinil)- [2R-(2α,4aα,10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 462 $(M+1)^+$

**Ejemplo 777** **2-Fenantrenol 7-[(2-cloro-4-pirimidinil)oxi]-1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, MS 460 $(M+1)^+$

**Ejemplo 778** **3H-Nafto[2,1-b]piran-3-ona, 1 2 4a 5 6 10b-hexahidro-8-hidroxi-10b-(fenilmetil)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 3, MS 309 $(M+1)^+$

**Ejemplo 779** **1H-Nafto[2 1-b]piran-3,8-diol, 2 3 4a 5 6,10b-hexahidro-10b-(fenilmetil)-3-(1-propinil)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 349 $(M+1)^+$

**Ejemplo 780** **1H-Nafto[2 1-b]piran-8-ol 2 3 4a 5 6 10b-hexahidro-10b-(fenilmetil)-3-[(fenilmetil)imino]- (4aS 10bR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 77 MS 397 $(M+1)^+$

**Ejemplo 781** **2,7-Fenantrenodiol, 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro 2-(metoximetil)-4a-(fenilmetil)- (2S,4aS,10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 353 $(M+1)^+$

**Ejemplo 782** **Benzonitrilo 4-{[(2R,4aS)-3,4,9,10-tetrahidro-2 7-dihidroxi 2 (1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 5, MS 370 $(M+1)^+$

**Ejemplo 783** **2-Fenantrenocarbonitrilo, 4b-[(4-cianofenil)metil]-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-(1-propinil)-, (4bS 7R 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 381 $(M+1)^+$

**Ejemplo 784** **2 Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(propoximetil)- (4bS,7R,8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 514 $(M+1)^+$

**Ejemplo 785** **2-Fenantrenol, 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3 piridinil)metoxi]-2-(1-pentinil)-4a-(fenilmetil)- (2R,4aS,10aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 481 $(M+1)^+$

**Ejemplos 786-793**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 786-793 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244

| | |
|---|---|
| **Ejemplo 786** | **2-Fenantrenocarboxamida 7 (1-butinil)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3 pindinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7R 8aR)- MS 494 (M + 1)$^+$** |
| **Ejemplo 787** | **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-[(2 2 2-trifluoroetoxi)metil]- (4bS 7R 8aR)- MS 554 (M + 1)$^+$** |
| **Ejemplo 788** | **2-Fenantrenocarboxamida, 7-[(ciclopropilmetoxi)metil]-4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7R 8aR)- MS 526 (M + 1)$^+$** |
| **Ejemplo 789** | **2-Fenantrenocarboxamida, 7-[(ciclopropilmetoxi)metil] 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-N-3-pindinil- (4bS 7R,8aR)- MS 498 (M + 1)$^+$** |
| **Ejemplo 790** | **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-[(1-metiletoxi)metil]-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS,7R,8aR)- MS 514 (M + 1)$^+$** |
| **Ejemplo 791** | **2-Fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil)-N-3-piridinil- (4bS 7R 8aR)-, MS 428 (M + 1)$^+$** |
| **Ejemplo 792** | **2-Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-7-(3-metilbutil)-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS 7R 8aR)-, MS 512 (M + 1)$^+$** |

**Ejemplo 793** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi-7-(3-metil-1-butinil)-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7R 8aR)- MS 508 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 794** **2-Fenantrenol, 2-(1-butinil)-1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)-(2R,4aS,10aR)-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, MS 467 $(M+1)^+$

**Ejemplo 795** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7 8,8a 9,10-octahidro-7 hidroxi-7-[(2-metilpropoxi)metil]-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-, (4bS,7R 8aS)**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81, MS 528 $(M+1)^+$

**Ejemplos 796-798**

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 796-798 se prepararon mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

**Ejemplo 796** **2 7-Fenantrenodiol, 1,2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)-, (2R,4aS 10aS)- MS 323 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 797** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-metil-4a-(fenilmetil)- (2S 4aS,10aS)-, MS 323 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 798** **2 7-Fenantrenodiol 1 2,3 4 4a 9 10 10a-octahidro-2-metil-4a-propil- (2R 4aR 10aS)-, MS 275 $(M+1)^+$**

**Ejemplo 799** **2 7-Fenantrenodiol 1,2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (2R 4aS 10aR)-**

Se añadieron 194 mg de TBAF a 0°C durante 10 minutos, bajo una atmosfera de nitrógeno a una disolución de 455 mg del producto del título del Ejemplo 6 en 20 ml de THF anhidro y 15 ml de trifluorometil-trimetilsilano 1 M Luego

se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 3 horas Se añadieron dos equivalentes de TBAF y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora Se concentró la mezcla y una purificación por cromatografía de resolución rapida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de hexanos al 100% a acetato de etilo al 20% en hexanos proporcionó 518 mg (93%) del producto del título en forma de sólido esponjoso blanco, MS m/z 375 $(M-1)^+$

**Ejemplo 800** **2 7-Fenantrenodiol, 1 2,3,4,4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-, (4aS,10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 799, MS 377 $(M+1)^+$

**Ejemplo 801** **2-Fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9 10,10a-octahidro-2-metil-7-[(2-metil-3-piridinil)metoxi]-4a-(fenilmetil)- (2R,4aS 10aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 429 $(M+1)^+$

**Ejemplo 802** **2 Fenantrenocarboxamida, 7 (etoxilimino)-4b 5 6 7 8 8a,9,10-octahidro-N-[(2-metil-3-pindinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS 7Z 8aR)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244, MS 483 $(M+1)^+$

**Ejemplo 803A** **Ácido metanosulfónico trifluoro éster 4b 5,6,7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-2-fenantrenílico (4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)-**

Se agitó a temperatura ambiental durante la noche, bajo $N_2$ una disolución de 50 mg del compuesto del título del Ejemplo 799, 55 mg de $K_2CO_3$ y 43 mg de triflato de 4-nitrofenilo en 5 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $MgSO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por TLC preparativa usando EtOAc al 25% en hexanos como eluyente proporcionó 45 mg (66%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 509 $(M+1)^+$

**Ejemplo 803B** **Ácido 2-fenantrenocarboxílico 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil) éster metílico, [4bS-(4bα 7α 8aβ)]**

Partiendo del producto del título del Ejemplo 803A y usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 14 se obtuvo el producto del título de este ejemplo MS 419 $(M+1)^+$

**Ejemplo 803C** **2-Fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)-, (4bS,7R 8aR)-**

Se añadieron 4 ml de una disolución 0,5 M de amiduro de 2 metil-3 aminometilpiridina-aluminio, preparada como en el Ejemplo 772, a una disolución agitada de 300 mg del compuesto del título del Ejemplo 803B en 12 ml de diclorometano Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 1 N hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre $Na_2SO_4$ filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolución rápida sobre $SiO_2$ utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporcionó 290 mg (80%) del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 509 $(M+1)^+$

**Ejemplo 804** **2 Fenantrenocarboxamida, 4b 5 6 7 8,8a,9 10-octahidro 7-hidroxi-7 metil-N-[(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-propil-(4bR,7R,8aS)-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 408 $(M+1)^+$

**Ejemplo 805** **2(3H)-Fenantrenona 4a-(2-butenil)-4,4a,9,10-tetrahidro-7-metoxi- [S-(E)]-**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1 MS 283 $(M+1)^+$

**Ejemplo 806** **Ácido carbámico [4-{[1 3,4 9 10 10a-hexahidro-2 7 dihidroxi 2-(1-propinil)-4a(2H)-fenantrenil]metil}fenil]- éster 1,1-dimetiletílico [2R-(2α 4aα 10aβ)]**

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 463 $(M+1)^+$

Los compuestos de este invento, solos o en combinación entre sí o con otros compuestos se administrarán generalmente en una formulación conveniente Los siguientes ejemplos de formulaciones son sólo ilustrativos, y con ellos no se pretende limitar el alcance del presente invento

En las formulaciones siguientes ingrediente activo" significa un compuesto de este invento

Formulación 1 Cápsulas de gelatina

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando lo siguiente

| Ingrediente | Cantidad (mg/cápsula) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0,25-100 |
| Almidón, NF | 0-650 |
| Polvo fluido de almidón | 0-50 |
| Fluido silicónico $3,5x10^{-4}$ $m^2/s$ | 0-15 |

Se prepara una formulación para tabletas usando los ingredientes siguientes

Formulación 2 Tabletas

| Ingrediente | Cantidad (mg/tableta) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0,25-100 |
| Celulosa microcristalina | 200-650 |
| Dióxido de silicio expuesto a vapores | 10-650 |
| Acido esteárico | 5-15 |

Los componentes son mezclados y comprimidos para formar tabletas

Alternativamente, se preparan tabletas, cada una de las cuales contiene 0 25-100 mg de ingredientes activos, del modo siguiente

Formulación 3 Tabletas

| Ingrediente | Cantidad (mg/tableta) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0 25-100 |
| Almidón | 45 |
| Celulosa microcristalina | 35 |
| Polivinilpirrolidona (como disolución al 10 % en agua) | 4 |
| Carboximetilcelulosa sódica | 4,5 |
| Estearato magnésico | 0 5 |
| Talco | 1 |

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa son hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 45, y son mezclados a fondo Se mezcla la disolución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes y se hace pasar la mezcla a través de un tamiz de EE UU de malla nº 14 Los gránulos así producidos son secados a 50°C-60°C y son hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 18 Luego se añaden el carboximetilalmidón sódico, el estearato magnésico y el talco previamente hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 60 a los gránulos los cuales tras un mezclamiento son comprimidos en una máquina para fabricar tabletas para obtener tabletas

Se preparan suspensiones cada una de las cuales contiene 0 25 100 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml, del modo siguiente

Formulación 4 Suspensiones

| Ingrediente | Cantidad (mg/5 ml) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0,25-100 mg |
| Carboximetilcelulosa sódica | 50 mg |
| Jarabe | 1,25 mg |
| Disolución de ácido benzoico | 0,10 ml |
| Agente saboreador | tanto como se desee |
| Agente colorante | tanto como se desee |
| Agua purificada hasta | 5 ml |

El ingrediente activo es hecho pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 45 y es mezclado con la carboximetilcelulosa sodica y el jarabe hasta formar una pasta sin grumos La disolucion de ácido benzoico, el agente saboreador y el agente colorante son diluidos con parte del agua y son añadidos con agitación Luego se añade suficiente agua para obtener el volumen requerido

Se prepara una disolución en aerosol que contiene los ingredientes siguientes

Formulación 5 Aerosol

| Ingrediente | Cantidad (% en peso) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 0 25 |
| Etanol | 25,75 |
| Propulsor 22 (clorodifluorometano) | 70,00 |

Se mezcla el ingrediente activo con el etanol y la mezcla se añade a una porción del propulsor 22 se enfría a 30°C y se transfiere a un dispositivo de carga Luego se alimenta la cantidad requerida a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propulsor restante Luego se adaptan las unidades valvulares al recipiente

Se preparan supositorios del modo siguiente

Formulación 6 Supositorios

| Ingrediente | Cantidad (mg/supositorio) |
|---|---|
| Ingrediente activo | 250 |
| Glicéridos de ácidos grasos saturados | 2 000 |

El ingrediente activo es hecho pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 60 y es suspendido en los glicéridos de ácidos grasos saturados, previamente fundidos usando el mínimo calor necesario La mezcla es luego vertida en un molde para supositorios con una capacidad nominal de 2 g y es dejada enfriar

Se prepara una formulación intravenosa del modo siguiente

Formulación 7 Disolución intravenosa

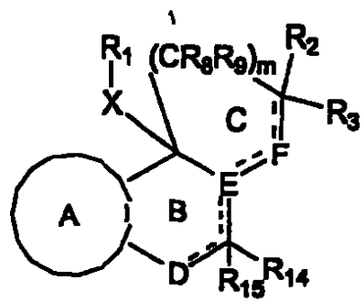
| Ingrediente | Cantidad |
|---|---|
| Ingrediente activo | 20 mg |
| Disolución salina isotónica | 1 000 ml |

La disolución de los ingredientes anteriores es administrada intravenosamente a un paciente con un caudal de aproximadamente 1 ml por minuto

El ingrediente activo de cualquiera de las formulaciones anteriores puede ser también una combinación de agentes

## REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de Fórmula I



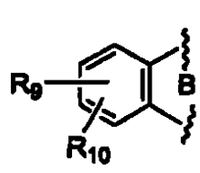
I

un isomero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, en el que

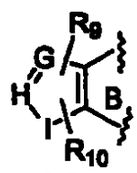
m es 1 ó 2,

--- representa un enlace opcional,

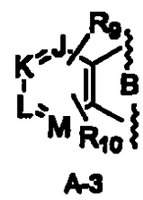
A es seleccionado del grupo que consiste en



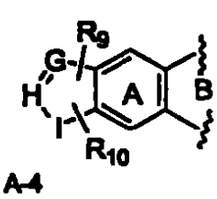
A-1



A-2

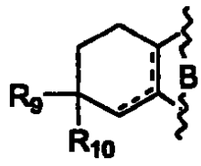


A-3



A-4

y



A-5

D es $CR_7$ $CR_7R_{16}$ N $NR_7$ u O,

E es C $CR_6$ o N

F es $CR_4$, $CR_4R_5$ u O

G H e I junto con 2 átomos de carbono del anillo A o 2 átomos de carbono del anillo B, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende

uno o más átomos de N O y S con tal que haya a lo sumo uno de O y S por anillo

J K L y M, junto con 2 átomos de carbono del anillo B, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que comprende uno o más átomos de N

X está a) ausente o es b) $-CH_2-$, c) -CH(OH)- o d) -C(O)-

$R_1$ es a) H b) $-Z-CF_3$ c) -alquilo ($C_1$-$C_6$), d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) e) -alquinilo ($C_2$ $C_6$) f) CHO, g) $-CH=N-OR_{12}$, h) $-Z-C(O)OR_{12}$, i) Z C(O)-$NR_{12}R_{13}$ j) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z$-het k) $-Z-NR_{12}R_{13}$ l) $Z-NR_{12}$het, m) -Z het, n) -Z-O-het o) -Z-arilo' p) -Z-O-arilo', q) -CHOH-arilo', o r) -C(O)-arilo , en los que, en los sustituyentes o) a r) arilo' está independientemente sustituido con 0, 1 ó 2 de lo siguiente -Z OH, $-Z$ $NR_{12}R_{13}$ $-Z-NR_{12}$-het, $-C(O)NR_{12}R_{13}$ C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$) -C(O)OH C(O)-het $NR_{12}-C(O)$-alquilo ($C_1$-$C_6$), $-NR_{12}-C(O)$-alquenilo ($C_2$-$C_6$) $-NR_{12}-C(O)$-alquinilo ($C_2$-$C_6$), $-NR_{12}-C(O)-Z$-het -CN, -Z-het, -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-$C(O)-NR_{12}R_{13}$, -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)O-alquilo ($C_1$ $C_6$) $-NR_{12}-Z-C(O)O-$alquilo ($C_1$-$C_6$), -N[Z-C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$ $-NR_{12}-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, $Z-NR_{12}-SO_2-R_{13}$, $NR_{12}$ $SO_2$-het -C(O)H, $-Z-NR_{12}$ Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) $-Z-NR_{12}-Z-NR_{12}R_{13}$, $-Z-NR_{12}$-cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -Z-N[Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$)]$_2$, $-SO_2R_{12}$ - $SOR_{12}$ $-SR_{12}$, $SO_2NR_{12}R_{13}$, -O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) $-O-SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), -halo o $CF_3$

Z es independientemente para cada caso, a) -alquilo ($C_0$-$C_6$), b) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) o c) alquinilo ($C_2$ $C_6$)

$R_2$ es a) -H, b) -halo, c) -OH d) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 -OH, e) $-NR_{12}R_{13}$, f) $-Z-C(O)O$-alquilo ($C_1$-$C_6$), g) $-Z-C(O)NR_{12}R_{13}$, h) O-alquilo ($C_1$-$C_6$) i) Z O-C(O) alquilo ($C_1$-$C_6$) j) -Z-O-alquil ($C_1$ $C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ k) -Z-O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O) O alquilo ($C_1$ $C_6$), l) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$), m) O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) n) -O Z-het o) COOH p) $-C(OH)R_{12}R_{13}$, o q) -Z-CN,

$R_3$ es a) -H, b) -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo, pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S, O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0, 1 ó 2 $R_y$ c) -alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con 0, 1 ó 2 $R_y$ d) -alquinilo ($C_2$-$C_{10}$) en el que 1 átomo de carbono salvo el átomo de carbono conectivo, puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxigeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con 0 1 ó 2 $R_y$ e) $-CH=C=CH_2$, f) -CN, g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$),

h) Z arilo i) Z het, j) C(O)O alquilo ($C_1$-$C_6$) k) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) l) -Z-S $R_{12}$, m) -Z-S(O)-$R_{12}$ n) -Z $S(O)_2$- -$R_{12}$, o) -$CF_3$ p) -$NR_{12}$O-alquilo ($C_1$-$C_6$) o q) -$CH_2OR_y$

con tal que uno de $R_2$ y $R_3$ esté ausente cuando haya un doble enlace entre $CR_2R_3$ (la posición 7) y el resto F (la posición 8) del anillo C

$R_y$ es independientemente, para cada caso, a) -OH, b) halo c) -Z-$CF_3$ d) Z-CF[alquilo ($C_1$-$C_3$)]$_2$ e) -CN, f) N-$R_{12}R_{13}$, g) cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) h) cicloalquenilo ($C_3$ $C_6$) i) alquil ($C_0$-$C_3$)-arilo, j) -het, o k) -$N_3$

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) =$CHR_{11}$, b) =$NOR_{11}$ c) =O d) =N-$NR_{12}$ e) =N-$NR_{12}$-C(O)-$R_{12}$ f) oxiranilo o g) 1,3 dioxolan 4-ilo

$R_4$ y $R_5$ son independientemente, para cada caso a) -H b) -CN c) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo f) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo g) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo h) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, i) halo j) -OH k) cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), o l) cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$),

o $R_4$ y $R_5$ son considerados conjuntamente para formar =O

$R_6$ es a) H b) CN, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo o f) OH,

$R_7$ y $R_{16}$ son independientemente, para cada caso a) -H b) -halo c) -CN d) -alquilo ($C_1$ $C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo o f) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo con tal que $R_7$ sea distinto de -CN y -halo cuando D es $NR_7$,

o $R_7$ y $R_{16}$ son considerados conjuntamente para formar =O,

$R_8$ $R_9$ $R_{14}$ y $R_{15}$ son independientemente para cada caso a) -H, b) -halo c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de 0 a 3 halo, f) -CN g) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) h) -cicloalquenilo ($C_3$-$C_6$), i) -OH, j) -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) k) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$), l) -O-alquinilo ($C_2$-$C_6$), m) -$NR_{12}R_{13}$, n) -C(O)$OR_{12}$ u o) C(O)$NR_{12}R_{13}$

o $R_8$ y $R_9$ son considerados conjuntamente en el anillo C para formar =O, con tal que cuando m sea 2 sólo se considere conjuntamente un grupo de

$R_8$ y $R_9$ para formar =O

o $R_{14}$ y $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar =O con tal que cuando $R_{14}$ y $R_{15}$ sean considerados conjuntamente para formar =O D sea distinto de $CR_7$ y E sea distinto de C,

$R_{10}$ es a) alquilo ($C_1$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo -OH y $N_3$ b) -alquenilo ($C_2$-$C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo OH y $N_3$, c) alquinilo ($C_2$ $C_{10}$) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre -halo -OH y -$N_3$ d) -halo e) -Z-CN f) -OH g) Z-het, h) -Z-$NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j) Z-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), k) -Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ l) -Z-C(O)-$NR_{12}$ Z-CN, m) -Z C(O)-$NR_{12}$-Z-het, n) -Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-arilo o) -Z-C(O) $NR_{12}$-Z $NR_{12}R_{13}$, p) -Z-C(O)-$NR_{12}$ Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) q) alquil ($C_0$ $C_6$)-C(O)OH r) -Z-C(O)O- -alquilo ($C_1$-$C_6$), s) -Z-O-alquil ($C_0$-$C_6$)-het, t) -Z-O alquil ($C_0$ $C_6$)-arilo, u) -Z-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con de 0 a 2 $R_x$ v) -Z O-alquil ($C_1$-$C_6$) CH(O) w) -Z-O alquil ($C_1$-$C_6$)-$NR_{12}$-het x) -Z-O-Z-het-Z-het y) Z-O Z-het-Z-$NR_{12}R_{13}$, z) Z-O-Z-het-C(O)-het a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het c1) -Z-O-Z-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_6$), d1) -Z-O-Z-C(S)-N-$R_{12}R_{13}$, e1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, f1) -Z-O-Z alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)-O-alquilo ($C_1$ $C_6$) h1) -Z O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-O-alquilo ($C_1$-$C_6$) j1) -Z-O-Z-C(O) $NR_{12}$-OH k1) -Z O-Z-C(O)-$NR_{12}$-Z-$NR_{12}R_{13}$, l1) -Z O-Z-C(O) $NR_{12}$-Z-het m1) -Z-O-Z-C(O)-$NR_{12}$-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$) n1) -Z-O-Z-C(=$NR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), o1) -Z-O-Z-C(=$NOR_{12}$)($NR_{12}R_{13}$) p1) -Z-$NR_{12}$-C(O)-O Z $NR_{12}R_{13}$ q1) Z S-C(O) $NR_{12}R_{13}$, r1) -Z-O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_6$), s1) Z O-$SO_2$ arilo t1) -Z-O $SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, u1) -Z-O-$SO_2$-$CF_3$ v1) Z-$NR_{12}C(O)OR_{13}$, o w1) Z-$NR_{12}C(O)R_{13}$

o $R_9$ y $R_{10}$ son considerados conjuntamente en el resto de fórmula A-5 para formar a) =O o b) =$NOR_{12}$,

$R_{11}$ es a) -H, b) -alquilo ($C_1$-$C_5$), c) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) o d) -alquil ($C_0$-$C_3$)-arilo

cada uno de $R_{12}$ y $R_{13}$ es independientemente, para cada caso, a) -H b) alquilo ($C_1$ $C_6$) en el que 1 ó 2 átomos de carbono, salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S, O y N y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo, c) -alquenilo ($C_2$-$C_6$) sustituido con de

0 a 6 halo, o d) alquinilo ($C_2$-$C_6$) en el que 1 átomo de carbono, salvo el átomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxigeno y en el que cada átomo de carbono está sustituido con de 0 a 6 halo

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

o $R_6$ y $R_{14}$ o $R_{15}$ son considerados conjuntamente para formar 1 3 dioxolanilo

arilo es a) fenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$, b) naftilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$, o c) bifenilo sustituido con de 0 a 3 $R_x$,

het es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo y el nitrógeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N-óxido, y sustituido con de 0 a 3 $R_x$,

$R_x$ es independientemente para cada caso, a) -halo, b) -OH c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) d) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), e) -alquinilo ($C_2$-$C_6$), f) O-alquilo ($C_1$-$C_6$) g) -O-alquenilo ($C_2$-$C_6$) h) O-alquinilo ($C_2$-$C_6$), i) alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR_{12}R_{13}$, j) C(O)-N-$R_{12}R_{13}$ k) -Z-$SO_2R_{12}$ l) -Z-$SOR_{12}$ m) -Z-$SR_{12}$, n) -$NR_{12}$-$SO_2R_{13}$ o) -$NR_{12}$-C(O)-$R_{13}$ p) -$NR_{12}$-$OR_{13}$ q) -$SO_2$-$NR_{12}R_{13}$, r) -CN, s) -$CF_3$, t) -C(O)-alquilo ($C_1$ $C_6$) u) =O v) -Z-$SO_2$-fenilo, o w) -Z-$SO_2$-het'

arilo' es fenilo, naftilo o bifenilo, y

het es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo

con tal que

1) X-$R_1$ es distinto de hidrógeno y metilo

2) cuando $R_9$ y $R_{10}$ son sustituyentes del anillo A, son distintos de mono- y di-metoxilo,

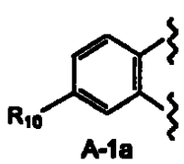
3) cuando $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar =$CHR_{11}$ o =O en el que $R_{11}$ es -O-alquilo ($C_1$-$C_6$), -X-$R_1$ es distinto de alquilo ($C_1$ $C_4$)

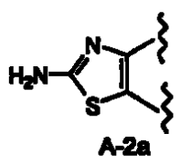
4) cuando $R_2$ y $R_3$, considerados conjuntamente son C=O y $R_9$ es hidrógeno del anillo A o cuando $R_2$ es hidroxilo $R_3$ es hidrógeno y $R_9$ es hidrógeno del anillo A $R_{10}$ es distinto de -O-alquilo ($C_1$-$C_6$) y -O-$CH_2$-fenilo en la posición 2 del anillo A,

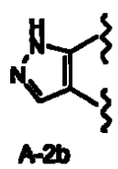
5) cuando X-$R_1$ es alquilo ($C_1$-$C_4$), alquenilo ($C_2$-$C_4$) o alquinilo ($C_2$-$C_4$), $R_9$ y $R_{10}$ son distintos de monohidroxilo y =O, incluyendo la forma diólica de los mismos cuando se consideran conjuntamente y

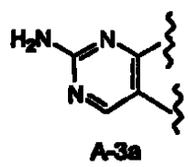
6) cuando X está ausente, $R_1$ es distinto de un resto que contiene un heteroátomo, independientemente seleccionado entre N, O y S, directamente unido a la juntura del anillo B y el anillo C

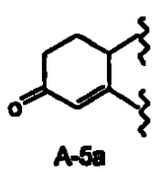
2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco; en el que el anillo A es seleccionado del grupo que consiste en

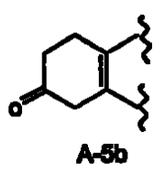

A-1a

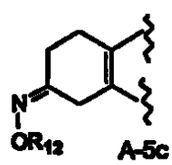

A-2a

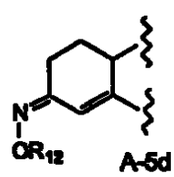

A-2b


A-3a


A-5a


A-5b


A-5c


A-5d

D es $CR_7$ $CR_{16}R_7$ u O

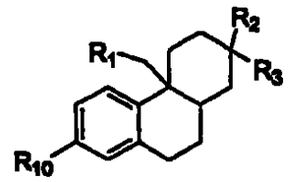
E es C, $CR_6$ o N,

F es $CR_4$ $CR_4R_5$ u O, y

X es -$CH_2$-

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que D es $CH_2$ E es CH F es $CH_2$ $R_8$ es H, $R_9$ es -H m es 2, $R_{14}$ es -H $R_{15}$ es -H y el anillo A es el resto de Fórmula A-1a

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de fórmula II



II

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que

$R_2$ es a) -OH o b) -O-$CH_2$-het

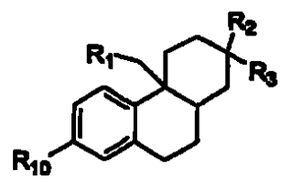
$R_3$ es a) alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -$CF_3$, CN -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$) -fenilo y $N_3$ b) -C≡C- sustituido con 1 de lo siguiente alquilo ($C_1$-$C_5$), -Cl -$CF_3$, -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), -fenilo, y -bencilo c) -$CH_2$OH d) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno, e) -$CH_2$O-alquenilo ($C_2$-$C_5$), f) -$CH_2$O alquinilo ($C_2$ $C_5$) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno, g) -$CH_2OR_y$, h) -CN o i) -$CF_3$,

$R_y$ es a) -alquil ($C_1$-$C_3$)-$CF_3$, b) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), c) -fenilo o d) -bencilo,

o $R_2$ y $R_3$ son considerados conjuntamente para formar a) 1 3-dioxolan-4 ilo o b) =$NOR_{11}$, y

$R_{11}$ es a) -H, b) -alquilo ($C_1$-$C_5$), c) -cicloalquilo ($C_3$-$C_6$), d) fenilo o e) -bencilo

5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 de fórmula II



II

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal

farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que

$R_1$ es a) -alquilo ($C_1$ $C_4$) b) -alquenilo ($C_2$ $C_4$), c) -fenilo sustituido con cero o uno de lo siguiente -OH $-NR_{12}R_{13}$ N $R_{12}$-C(O) alquilo ($C_1$ $C_4$) -CN, Z-het O-alquil ($C_1$ $C_3$)- -C(O)-$NR_{12}R_{13}$ $-NR_{12}$ Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$ $SO_2$ $R_{13}$ $NR_{12}$-$SO_2$--het -O C(O) alquilo ($C_1$-$C_4$) y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$-$C_4$), d) O-fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$, o e) -CH=CH-fenilo en el que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$,

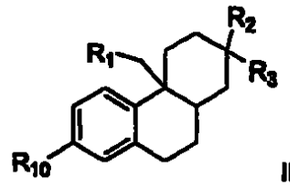
Z es independientemente en cada caso -alquilo ($C_0$-$C_2$)

$R_{10}$ es a) -CH(OH)-alquilo ($C_1$ $C_5$), b) -CN, c) -OH, d) -het e) C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$), f) C(O)-$NR_{12}R_{13}$, g) -C(O)-NH--Z-het, h) O-alquil ($C_0$-$C_2$)-het i) O Z C(O)-$NR_{12}R_{13}$ j) -O--Z-C(O) NH-alquil ($C_0$ $C_3$)-het o k) -O-Z C(O) NH-alquil ($C_0$ $C_3$)-$NR_{12}R_{13}$, y

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H, o b) -alquilo ($C_1$-$C_4$)

o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar het

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de fórmula II




II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco, en el que

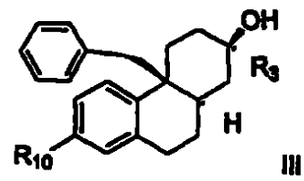
$R_1$ es a) -alquilo ($C_2$ $C_4$), b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ o c) -fenilo

$R_2$ es OH,

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl d) -C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es OH o -CN

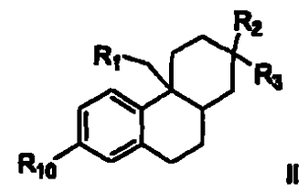
7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 de fórmula III



III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en el que $R_3$ y $R_{10}$ son como se definieron en la reivindicación 6

8 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de fórmula II



II

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en el que

$R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) -$CH_2$-CH=$CH_2$ o c) -fenilo

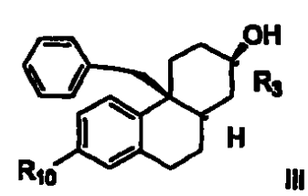
$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) C≡C Cl d) -C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) -$CF_3$

$R_{10}$ es -C(O)-NH-Z-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo c) pirazinilo d) morfolinilo y e) oxadiazolilo y

Z es alquilo ($C_0$ $C_2$)

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 de fórmula III



III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en el que

$R_3$ es a) $(CH_2)_2\ CF_3$ b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-\ -CH_3$ e) $-C\equiv C\ Cl$ o f) $-CF_3$ y

$R_{10}$ es como se definió en la reivindicación 8

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenocarboxamida, 4b 5,6 7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-N-(4-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7-(1 propinil)-N-(2-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil) 7-(1 propinil)-N-(3-piridinilmetil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil) N-2 piridinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-N-3-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N [(2-metil-3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N [(2-metil 3 piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2 fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7 propil-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS (4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N (4 piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-(3-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N-2-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil) 7 propil-N-4 piridinil [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-

(fenilmetil)-7 propil N 3-piridinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-N [(2 metil-3 piridinil)metil] 4b (fenilmetil)-7-(3 3 3-trifluoropropil)-, (4bS,7S 8aR)-

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6,7,8,8a,9,10 octahidro-7-hidroxi-7-metil-N [(2-metil 3-piridinil)metil] 4b-(fenilmetil)-, (4bS 7R,8aR)-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi-7-metil-4b-(fenilmetil) N-3 piridinil- (4bS 7R,8aR)-, y

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5 6,7 8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3 piridinil)metil]-4b (fenilmetil) 7--(trifluorometil)- (4bS,7R,8aR)-

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH $CH_2$ (4-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH $CH_2$ (2 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(3-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH (2 pirazinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH $CH_2$-(2-metil-3 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es C(O) NH-$CH_2$-(2-metil-3 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es C(O)-NH-$CH_2$-(2-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es C(O)-NH-$CH_2$-(2 metil-3-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

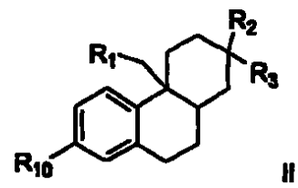
un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$ (2 metil-3-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-(3-

piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es -C(O)-NH-$CH_2$-(2 metil 3-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, de fórmula II



II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco en el que

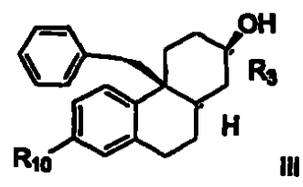
$R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$) b) $-CH_2-CH=CH_2$, o c) -fenilo,

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) $-C\equiv C-CH_3$ c) $C\equiv C-Cl$ d) $C\equiv C-CF_3$ e) $-CH_2O$-alquilo ($C_1$-$C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es -O-alquil ($C_1$-$C_2$) het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en a) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, b) pirimidinilo, c) pirazinilo, d) morfolinilo y e) oxadiazolilo

13 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 de fórmula III



III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, en el que

$R_3$ es a) $-(CH_2)_2CF_3$, b) $(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$ d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $C\equiv C-Cl$ o f) $-CF_3$, y

$R_{10}$ es -O-alquil ($C_1$ $C_2$) het en el que het es seleccionado del grupo que

consiste en a) 2-piridinilo, b) 3-piridinilo c) 4-piridinilo d) 2-metil-3-piridinilo y e) pirazinilo

14 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenol 1 2 3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 (1 propinil)-7 (3-piridinilmetoxi) , [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2 (1-propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil)-7-(2-piridinilmetoxi) , [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2 fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(1 propinil)-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2 fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil) metoxi]-4a (fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a,9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(2 piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2 fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(3-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-

2-fenantrenol, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-4-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-propil-, [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2 fenantrenol, 1 2 3 4 4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-propil-7-(pirazinilmetoxi)-, [2R (2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinil-metoxi)-2-(3,3,3 trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2 fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2-(3,3,3 trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$ 4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(2-piridinil-metoxi)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-, y

2-fenantrenol 1 2,3,4,4a,9,10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi]-4a-(fenilmetil)-2 (trifluorometil)-, (2R 4aS,10aR) ,

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

15 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $C\equiv C\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es O $CH_2$-(4 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-C\equiv C\text{-}CH_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(2-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

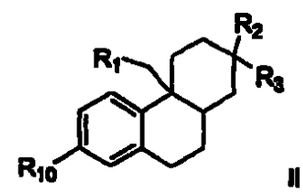
un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\text{-}CF_3$ y $R_{10}$ es -O $CH_2$ (3 piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\text{-}CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$ (2-metil-3 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-(CH_2)_2\text{-}CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(2-piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es $-CF_3$ y $R_{10}$ es -O-$CH_2$-(2-metil-3-piridinilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de fórmula II



II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que

$R_1$ es a) -alquilo ($C_2$-$C_4$), b) $-CH_2\text{-}CH=CH_2$, o c) -fenilo,

$R_2$ es OH

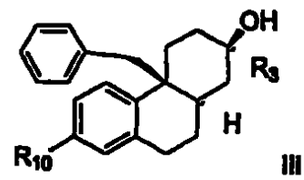
$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) $-C\equiv C\text{-}CH_3$, c) $C\equiv C\text{-}Cl$ d) $-C\equiv C\ CF_3$ e) $CH_2O$-alquilo ($C_1$ $C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, o f) $-CF_3$,

$R_{10}$ es a) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$-$C_2$)]$_2$, b) -O-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$ o c) -O-Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) piridinilo sustituido con 0 ó 1 metilo, 2) pirimidinilo 3) pirazinilo 4) morfolinilo 5) pirrolidinilo, 6) imidazolilo, y 7) oxadiazolilo

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente a) -H o b) -alquilo ($C_1$-$C_2$) o $R_{12}$ y $R_{13}$ son considerados junto con N para formar pirrolidinilo, y

Z es alquilo ($C_0$-$C_1$)

17 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 de fórmula III




III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco en el que

$R_3$ es a) $(CH_2)_2$ $CF_3$, b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$ d) -C≡C- $CH_3$ e) -C≡C-Cl o f) $CF_3$ y

$R_{10}$ es a) O C(O)-NH alquil ($C_0$-$C_3$)-N[alquilo ($C_1$-$C_2$)]$_2$, b) -O-C(O)-N$(CH_3)_2$ c) -O-C(O)-(1-pirrolidinilo) o d) -O-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het en el que het es seleccionado del grupo que consiste en 1) 2-piridinilo 2) 3-piridinilo 3) 4-piridinilo 4) 2-metil-3 piridinilo, 5) pirazinilo 6) morfolinilo, 7) pirrolidinilo, y 8) imidazolilo

18 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 seleccionado del grupo que consiste en

ácido carbámico dimetil , éster 7-(cloroetinil)-4b 5 6 7,8 8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-2-fenantrenílico, (4bS,8aR)-,

ácido 1-pirrolidinacarboxílico, éster 7-(cloroetinil)-4b 5,6,7 8,8a,9,10-octahidro 7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-2-fenantrenílico (4bS 8aR)-

ácido carbámico [2-(1-pirrolidinil)etil] , éster 4b 5,6,7,8,8a 9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico monohidrocloruro [4bS-(4b*α* 7*α* 8a*β*)]

ácido carbámico, [2-(4 morfolinil)etil]-, éster 4b 5 6 7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1 propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]

ácido carbámico [3-(1H-imidazol-1-il)propil]-, éster 4b,5,6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS (4b*α* 7*α* 8a*β*)]-

ácido carbámico [2-(dimetilamino)etil]- éster 4b 5,6 7,8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b*α* 7*α*,8a*β*)]-,

ácido carbámico [3-(1 pirrolidinil)propil] , éster 4b,5,6 7 8 8a 9,10

octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]

ácido carbámico [2-(3 piridinil)etil]- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS (4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

ácido carbámico (2-piridinilmetil)- éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi-4b (fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]

ácido carbámico [2 (2-piridinil)etil]-, éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-2 fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

ácido carbámico, (4-piridinilmetil)-, éster 4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi 4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-,

ácido carbámico (3-piridinilmetil)- éster 4b 5,6,7,8 8a,9,10-octahidro 7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7 (1-propinil)-2-fenantrenílico, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-, y

ácido carbámico, [2-(4-piridinil)etil]- éster 4b 5,6 7,8,8a,9 10-octahidro 7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1 propinil)-2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O C(O)-NH-$(CH_2)_2$-(1 pirrolidinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

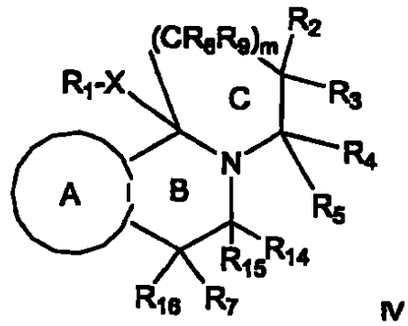
un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es O-C(O) NH-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O C(O) NH-$CH_2$-2-piridilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -O-C(O) NH $CH_2$-4-piridilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es C≡C $CH_3$ y $R_{10}$ es -O C(O) NH-$CH_2$-3-piridilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

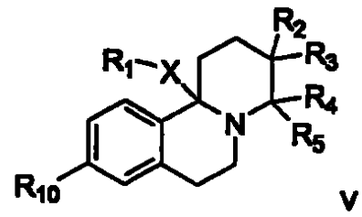
20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de Fórmula IV



IV

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que $R_8$ es H $R_9$ es H m es 2 $R_7$ es -H, $R_{14}$ es -H, $R_{15}$ es H $R_{16}$ es -H y el anillo A es el resto de Fórmula A-1a

21 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, de Fórmula V



V

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en el que

X es $-CH_2-$

$R_1$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_4$), b) -alquenilo ($C_2$-$C_4$) c) -fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -OH $NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}$-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) CN -Z-het -O-alquil ($C_1$-$C_3$)-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}$-Z-C(O)-$NR_{12}R_{13}$, -Z-$NR_{12}$ $SO_2$-$R_{13}$, $-NR_{12}$- $-SO_2$ het -O-C(O)-alquilo ($C_1$-$C_4$) y -O-$SO_2$-alquilo ($C_1$ $C_4$) d) -O-fenilo sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$, o e) -CH = CH-fenilo en ci que el fenilo está sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente -Z-$NR_{12}R_{13}$ y -C(O)$NR_{12}R_{13}$

Z es independientemente, en cada caso -alquilo ($C_0$-$C_2$),

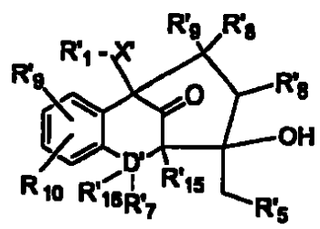
cada uno de $R_4$ y $R_5$ es hidrógeno o ambos se consideran conjuntamente

para formar =O

$R_{10}$ es a) -CH(OH) alquilo ($C_1$-$C_5$), b) -CN, c) -OH d) -het e) C(O)-alquilo ($C_1$ $C_4$) f) C(O) $NR_{12}R_{13}$, g) C(O)-NH-Z-het h) -O-alquil ($C_0$-$C_3$) het i) O Z C(O)-$NR_{12}R_{13}$ j) O Z-C(O)-NH-alquil ($C_0$-$C_3$)-het o k) -O-alquil ($C_0$-$C_3$) fenilo y

$R_{12}$ y $R_{13}$ son independientemente, para cada caso a) -H o b) alquilo ($C_1$ $C_4$)

22 Un compuesto de Fórmula VIII




VIII

o un isómero del mismo en el que

D es C

X es $CH_2$-

$R_1$ es fenilo sustituido con de 0 a 2 $R'_x$,

$R_5$ $R'_7$ $R_8$, $R_9$, $R_{15}$ y $R'_{16}$ son independientemente, para cada caso a) -H, b) -O-alquilo ($C_1$ $C_6$), c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) o d) halo,

$R_{10}$ es a) halo b) -CN c) -OH d) -C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, e) -C(O)-$NR_{12}$-Z - het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R_x$, f) -C(O)-$NR_{12}$-Z'-arilo en el que el arilo está sustituido con 0 ó 1 $R_x$, g) -O-alquil ($C_0$-$C_6$) het en el que het está sustituido con 0 ó 1 $R_x$ o h) -O-alquil ($C_0$-$C_6$)-arilo en el que el arilo está sustituido con 0 ó 1 $R_x$,

Z' es a) alquilo ($C_0$-$C_6$), b) -alquenilo ($C_2$-$C_6$), o c) -alquinilo ($C_2$-$C_6$),

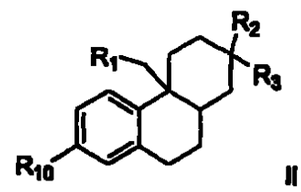
$R'_x$ es a) -halo b) -OH, c) -alquilo ($C_1$-$C_6$) d) -CN, e) $-CF_3$ f) -alquil ($C_0$-$C_6$)-$NR'_{12}R'_{13}$ g) C(O)-$NR'_{12}R'_{13}$, h) -$NR'_{12}$-$SO_2R'_{13}$, i) -$NR'_{12}$ C(O)-$R_{13}$, j) -$SO_2R'_{12}$ o k) -$SO_2$ $NR'_{12}R_{13}$,

cada uno de $R'_{12}$ y $R'_{13}$ es independientemente para cada caso, a) -H, o b) -alquilo ($C_1$ $C_6$)

arilo es fenilo y

het es un anillo de 5 6 ó 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxigeno y azufre

23 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 de Fórmula II



II

un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco en el que

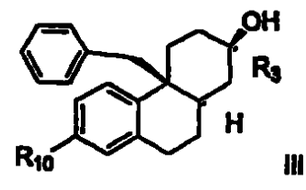
$R_1$ es -fenilo

$R_2$ es -OH

$R_3$ es a) -alquilo ($C_1$-$C_6$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$, b) -C≡C-$CH_3$, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-$CF_3$ e) -$CH_2$O-alquilo ($C_1$ $C_3$) sustituido con 0 ó 1 $CF_3$ o f) $CF_3$, y

$R_{10}$ es -OH CN, -C(O)OH o -C(O)O-alquilo ($C_1$-$C_6$)

24 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 de fórmula III



III

un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho com puesto o profármaco, en el que

$R_3$ es a) -$(CH_2)_2$ $CF_3$ b) -$(CH_2)_2$-$CH_3$ c) -$CH_3$, d) -C≡C- -$CH_3$, e) -C≡C-Cl, o f) -$CF_3$ y

$R_{10}$ es como se definió en la reivindicación 23

25 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es C≡C $CH_3$ y $R_{10}$ es -CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -C≡C-$CH_3$ y $R_{10}$ es -COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es -OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CH_3$ y $R_{10}$ es -CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$ $CH_3$ y $R_{10}$ es -COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$(CH_2)_2$-$CF_3$ y $R_{10}$ es -COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es -OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CH_3$ y $R_{10}$ es -COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CF_3$ y $R_{10}$ es -OH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CF_3$ y $R_{10}$ es -CN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

un compuesto de Fórmula III en el que $R_3$ es -$CF_3$ y $R_{10}$ es -COOH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

26 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco para fabricar un medicamento para el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que

consiste en obesidad diabetes ansiedad, depresión neurodegeneración y una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero

27 Un uso de acuerdo con la reivindicación 26 en el que el estado es obesidad

28 Un uso de acuerdo con la reivindicación 27 que comprende además administrar un agonista $\beta_3$, un agente tiromimético, un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY

29 Un uso de acuerdo con la reivindicación 28 en el que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

30 Un uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el estado es diabetes

31 Un uso de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende ademas administrar un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa insulina troglitazona, sulfonilureas glipizida gliburida o clorpropamida

32 Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

33 Una composición farmacéutica de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta$3 un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida, o un antagonista de NPY y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico

34 Un conjunto que comprende

a) un primer compuesto, primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o

profármaco, y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria

b) un segundo compuesto, segundo compuesto que es un agonista $\beta 3$ un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un antagonista de NPY y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria y

c) un recipiente para contener dichas formas de dosificación primera y segunda en el que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

35 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco para la fabricación de un medicamento para inducir una pérdida de peso en un animal mamífero

36 Una composición farmacéutica de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

un primer compuesto primer compuesto que es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

un segundo compuesto segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa reductasa, un inhibidor de glucógeno fosforilasa un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa insulina troglitazona sulfonilureas, glipizida gliburida o clorpropamida, y

un vehículo o agente diluyente farmacéutico

37 Uso de un modulador del receptor glucocorticoide y un agonista del receptor glucocorticoide para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un animal mamífero y para reducir los indeseables efectos secundarios de dicho tratamiento

38 Un uso de acuerdo con la reivindicación 37 en el que la enfermedad inflamatoria es seleccionada del grupo que consiste en artritis asma rinitis e inmunomodulación

39 Un uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farma-

céuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

40 Un uso de acuerdo con la reivindicacion 37 en el que el agonista del receptor glucocorticoide es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en prednisona prednilideno prednisolona, cortisona, dexametasona e hidrocortisona

41 Un uso de acuerdo con la reivindicación 39, en el que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7 8 8a 9,10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-(4-piridinilme-til)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2 fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7 (1-propinil)-N-(2-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-N (3-piridinilmetil) [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

Acido carbámico, [2 (dimetilamino)etil]-, éster 4b,5,6 7 8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1-propinil) 2-fenantrenílico [4bS-(4b$\alpha$ 7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7-(1-propinil)-N-pirazinil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-,

2-fenantrenol, 1 2 3 4 4a 9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1 propinil)-7-(4-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$ 4a$\alpha$,10a$\beta$)]-,

2-fenantrenol 1 2 3 4 4a,9,10 10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-2-(1-propinil) 7 (2-piridinilmetoxi)- [2R-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenocarbonitrilo 4b,5,6,7 8 8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil) [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$]-,

2-fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7,8,8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil-3 piridinil)metil] 4b-(fenilmetil)-7-(1-propinil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)] ,

2-fenantrenocarboxamida 4b 5,6,7,8,8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-propil- [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$,8a$\beta$)]-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7,8,8a,9,10-octahidro-7 hidroxi-4b-(fenilmetil)-7-propil-N (2-piridinilmetil)-, [4bS-(4b$\alpha$,7$\alpha$ 8a$\beta$)]-

2-fenantrenol 1 2 3 4 4a,9 10,10a-octahidro-4a-(fenilmetil)-7-(3-piridinil-metoxi) 2-(3 3 3-trifluoropropil) [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$,10a$\beta$)]-

2-fenantrenol, 1 2 3 4 4a,9 10,10a-octahidro-7-[(2-metil-3-piridinil)-metoxi] 4a-(fenilmetil)-2-(3,3,3-trifluoropropil)-, [2S-(2$\alpha$,4a$\alpha$ 10a$\beta$)]-,

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6 7 8 8a,9,10-octahidro-7-hidroxi-N-[(2-

metil-3 piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(3,3,3-trifluoropropil)-, (4bS 7S 8aR)-

2-fenantrenocarboxamida, 4b,5,6,7,8,8a,9 10-octahidro-7-hidroxi-7-metil N [(2-metil 3-piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)- (4bS,7R,8aR)-

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9,10-octahidro 7-hidroxi 7 metil-4b (fenilmetil) N-3 piridinil (4bS,7R,8aR)-,

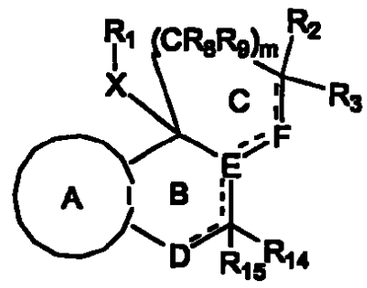
2 fenantrenol, 1,2,3,4 4a,9,10,10a-octahidro-7 [(2 metil-3-piridinil)-metoxi] 4a-(fenilmetil) 2-(trifluorometil)-, (2R,4aS 10aR)- y

2-fenantrenocarboxamida 4b,5,6 7,8,8a,9,10 octahidro-7-hidroxi-N [(2-metil-3 piridinil)metil]-4b-(fenilmetil)-7-(trifluorometil)- (4bS,7R,8aR)-

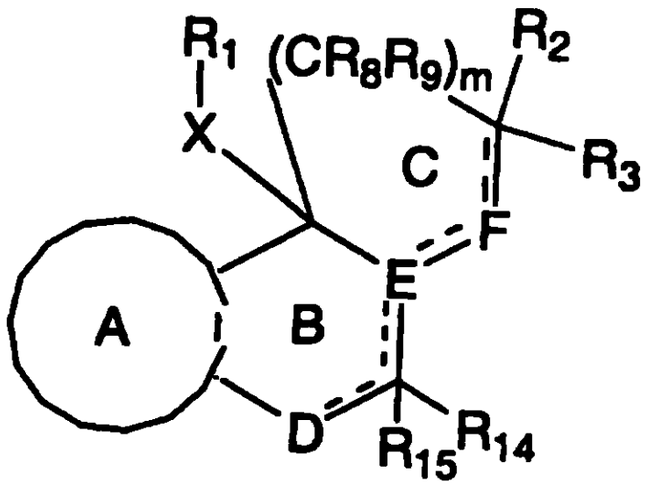
o un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

## RESUMEN

El presente invento proporciona compuestos no esteroides de Formula I que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) selectivos de un receptor esteroide específicamente del receptor glucocorticoide El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos con objeto de tratar animales que requieren una terapia con agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide Los moduladores del receptor glucocorticoide son utiles para tratar enfermedades tales como obesidad diabetes inflamación y otras enfermedades como las anteriormente descritas El presente invento proporciona también productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos




I




I

945

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE [X] MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

SOLICITANTE / S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES: PFIZER PRODUCTS INC

DOMICILIO: EASTERN POINT ROAD, ESTADO DE CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO: CARLOS R OLARTE

TITULO: MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

CLASIFICACION:

EXPEDIENTE No.: FECHA DE SOLICITUD: ROLLO MICROFILM:

CERTIFICADO No: FECHA DE CONCESION: VIGENCIA DESDE: HASTA:

PRORROGA: CAMBIO DE NOMBRE:

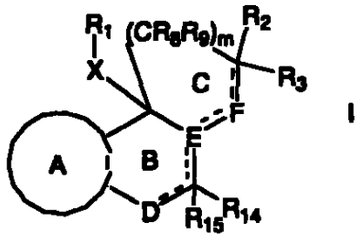
TRASPASO A:

INVENTOR (ES):

OTROS:

21
22
31 60/132,130
32 30-04-99
33 US
51

74 CARLOS R OLARTE
72 ROBERT LEE DOW, KEVIN KUN-CHIN LIU, BRADLEY PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK.
71 PFIZER PRODUCTS INC




I

54 TITULO MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

(57) RESUMEN

El presente invento proporciona compuestos no esteroides de fórmula I que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) selectivos de un receptor esteroide, específicamente del receptor glucocorticoide El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos para usar estos compuestos con objeto de tratar animales que requieren una terapia con agonistas o

CONTINUA AL RESPALDO

antagonistas del receptor glucocorticoide Los moduladores del receptor glucocorticoide son útiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes, inflamación y otras enfermedades como las anteriormente descritas El presente invento proporciona también productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos

947

# *EXTRACTO PARA PUBLICACION*

# *SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION*

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL


(21) No SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACION

(30) PRIORIDAD

(31) No DE SOLICITUD 60/132,130

(32) FECHA DE PRESENTACION 30-04-99

(33) PAIS US

(51) INT CL



(71) SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC

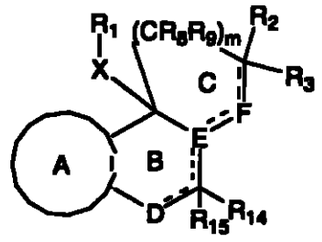
(72) INVENTOR/ES ROBERT LEE DOW, KEVIN KUN-CHIN LIU, BRADLEY PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK

(74) APODERADO CARLOS R. OLARTE


(54) TITULO MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE


(57) RESUMEN

El presente invento proporciona compuestos no esteroides de fórmula I que son moduladores (es decir, agonistas y antagonistas) selectivos de un receptor esteroide, específicamente del receptor glucocorticoide El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y métodos para usar estos compuestos con objeto de tratar animales que requieren una terapia con agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide Los moduladores del receptor glucocorticoide son útiles para tratar enfermedades tales como obesidad, diabetes, inflamación y otras enfermedades como las anteriormente descritas El presente invento proporciona también productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos


I

948

Folios: 5 Comercio

NDENCIA

946

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

**PATENTE DE INVENCIÓN [ ]** **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante ) [ ]
- Nombre e identificación del Inventor ) [ ]
- Título o nombre de la Invención / [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones 916 [ ]
- Resumen 420 [ ]
- Comprobante de Pago 3 y 9 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

**DISEÑO INDUSTRIAL [ ]**

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

947
949

# DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

**EXPEDIENTE 00-024428**

**Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:**

**SI [x] NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a)

**SI [x] NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344, literal g) del art. 4 del Decreto 117/94)

**SI [x] NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000 )

**SI [x] NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

**SI [x] NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional

**SI [x] NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 S I C )

**SI [x] NO [ ]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

**OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:**

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud

**SI [x] NO [ ]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

**SI [x] NO [ ]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C ,5 de abril del 2000

**EXAMINADOR JURIDICO Código 202002**

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 949
950

# DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
# 1° EXAMEN DE FORMA

**EXPEDIENTE N°00-24428**
**CONCEPTO TÉCNICO N° 644** **IPC:A61K 31/015, 31/415, 31/40, 31/425**

**Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:**

| | |
|---|---|
| SI X NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI X NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a) |
| SI X NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO X | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI X NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI X NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94) |
| SI X NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980) |
| SI ☐ NO X | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d) |
| SI ☐ NO X | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94 |
| SI X NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto 117 /94 |
| SI ☐ NO X | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94) |
| SI ☐ NO X | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94) |
| SI ☐ NO X | CUMPLE LOS REQUESITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS SI X NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C , 25 de abril de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá D C Colombia

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**1º EXAMEN DE FORMA**

**CONCEPTO TÉCNICO Nº** 644

**EXPEDIENTE Nº 00-24428** **IPC A61K 31/015, 31/415, 31/40, 31/425**

- -El titulo debe estar acorde con el capitulo descriptivo y reivindicatorio, el cual se refiere a compuestos derivados de una estructura química principal ✓
- -La reivindicaciones se refieren a profármaco o profármacos los cuales no se encuentran definidos y dichos términos no son suficientes para determinar inequivocamente ningún compuesto químico
- -Las reivindicaciones 20, 21 y 22 no conservan el principio de unidad inventiva puesto que no contienen las caracteristicas técnicas especiales invención, la estructura de tres anillos condensados tipo fenantreno, las reivindicaciones 20 y 21 le introducen un heteroatomo entre los anillos B y C, lo cual no aparece por ejemplo en las reivindicaciones 2 a 19, tal como se presenta es otra invención diferente, encuanto a la reivindicación 22, no conserva ninguna de las caracteristicas de las anteriores invenciones
- -La reivindicación 34, que se refiere a un conjunto, no es clara ni delimita la invención, no es clara porque no esta definida ninguna composición como tal claramente delimitada y un recipiente para contener no tiene nada que ver con los compuestos en referencia, por lo tanto esta alejado del espiritu de la invención, el cual es síntesis de compuestos y los compuestos obtenidos
- -Se debe enviar nuevas tarjetas con el titulo correctamente modificado, junto con el extracto par publicación debidamente diligenciado, con la primera reivindicación para que se sepa realmente de que se trata la solicitud

202012

Santa Fe de Bogotá D C , 25 de abril de 2000

**EXPEDIENTE 00-024428**

**AUTO 0958**

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**DISPONE**

**ARTICULO PRIMERO** Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

**ARTICULO SEGUNDO**· Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

**ARTICULO TERCERO:** Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**
Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 16 MAY 2000

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

Santafé de Bogotá D C , 16 MAY 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha

**VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**

**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____**

**VENCIMIENT TERMINO PRORROGA**