955

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4
TELÉFONO (57-1) 285-1400 / 570-0010
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación 00024428 00000032 Folios. 353
Fecha (AÑO): 2000-07-14 17 37:23
Tramite 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REFERENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re Expediente No **00 024.428.**
Solicitud de Patente de Invención titulada
"MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE"
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 069 DE FECHA 18 DE MAYO DE 2000, CONCEPTO TECNICO No. 644

CARLOS R OLARTE, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial de fecha 29 de Junio de 2000

1 En atención a la primera observación del Examinador Técnico, dirigida al título de la solicitud, me permito aclarar que aunque el Examinador correctamente ilustra que la descripción y el capítulo reivindicatorio se refieren a compuestos derivados de una estructura química principal, dicha estructura química está representada por una fórmula Markush, por lo cual no es posible establecer un solo nombre químico que claramente identifique la estructura principal de la invención Por el contrario, intentar proporcionar tal nombre inclusive puede resultar engañoso Consecuentemente, parece más ilustrativo emplear las características biológicas de dichos compuestos en el título para guiar al

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7 25 PISO 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

lector en el tipo de compuestos que trata la invención. Consecuentemente, insisto en el titulo de la invención en su forma original En cualquier caso, con el fin de evitar cualquier posibilidad de una declaración de abandono, ruego al Examinador, si insiste en su posición, modificar el título de la manera que considere adecuada, aceptándose de antemano tal modificación /

2 En atención a la segunda observación del Examinador Técnico, dirigida al uso del término "profármaco" en las reivindicaciones, me permito aclarar que el término "profármaco" es comunmente utilizado por aquellos versados en el arte por lo que seria fácil para aquellos establecer inequivocadamente los compuestos a los que se hace referencia. Adicionalmente, me permito señalar que el término "profármaco" se encuentra inequívocamente definido en la página 39, líneas 13 a 17, del Capítulo Descriptivo, a la luz del cual deben ser interpretadas las reivindicaciones, según Art 34 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena. Dicha definición es la siguiente

> "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 fisiológico o es sometido a una acción enzimática se convierte en la forma 'fármaco' deseada) "

Dicha ilustración, es suficiente para que una persona versada en la técnica pueda entender inequívocamente los compuestos a los que se refiere el Capítulo Reivindicatorio Adicionalmente, los profármacos de los compuestos de la presente invención son una parte indispensable para su adecuada protección Puede imaginarse el Examinador la situación en la que un compuesto con una estructura diferente a los compuestos de la presente invención es convertido *in vivo*, mediante una acción fisiológica, a un compuesto de la presente invención, proporcionando el efecto biológico concebido en la presente invención y usurpando de manera perspicaz el concepto

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7 25 PISO 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

inventivo de la presente solicitud Consecuentemente, comedidamente insisto sobre el uso de dicho término en el Capítulo Reivindicatorio

Sin embargo en el evento que el Examinador insista en su posición, ruego que simplemente considere eliminada la frase que contiene la palabra "profármaco" del Capítulo Reivindicatorio, mas no considerar que la presente constituya una respuesta inadecuada y dé lugar a una declaración de abandono Para facilidad del Examinador Técnico, adjunto un Capítulo Reivindicatorio el cual contiene la frase en la que aparece la palabra "profármaco" entre corchetes

3 En atención a la tercera observación del Examinador Técnico, dirigida a las Reivindicaciones 20, 21 y 22, me permito manifestar lo siguiente

a- En cuanto a las Reivindicaciones 20 y 21, me permito aclarar que los compuestos de fórmula I claramente comprenden los compuestos de fórmulas IV y V descritos en las Reivindicaciones 20 y 21, puesto que el sustituyente E en la fórmula I puede ser N, tal como se establece en la Reivindicación 1 El hecho que las Reivindicaciones 2 a 19 no ilustren compuestos de fórmula I en donde el sustituyente E sea N, de ninguna manera limita la invención eliminando dichos compuestos, puesto que los compuestos objeto de la presente invención se hayan definidos por la fórmula I en la Reivindicación 1 Consecuentemente, insisto en las Reivindicaciones 20 y 21 en su forma original

Sin embargo en el evento que el Examinador insista en su posición, ruego que simplemente considere DESISTIDAS dichas reivindicaciones, mas no considerar que la presente constituya una respuesta inadecuada y dé lugar a una declaración de abandono

b- En cuanto a la Reivindicación 22, me permito **DESISTIR** de dicha reivindicación y adjunto una **SOLICITUD DIVISIONAL** la cual pretende proteger la materia descrita en dicha reivindicación

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No 7-25 Piso 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

4 En atención a la cuarta observación del Examinador Técnico, dirigida a la Reivindicacion 34, me permito modificar dicha reivindicación de tal manera que no se reivindica un "recipiente para contener" Para tal efecto, adjunto un Capítulo Reivindicatorio Modificado La Reivindicación 34 modificada pretende proteger todas las composiciones que comprendan los compuestos allí descritos en cantidades que den lugar a un efecto terapéutico Dichas cantidades dependen de una gran número de factores, tales como la actividad biológica deseada, la condición del paciente y la tolerancia a la droga, mas éstas son fácilmente determinables por aquellos versados en el arte De cualquier forma, el Capítulo Descriptivo, a la luz del cual se debe interpretar el Capitulo Reivindicatorio, ilustra modalidades preferidas, mas no exclusivas, de cada uno de los compuestos comprendidos en la composición en sus páginas 93, linea 26, a 94, línea 16, y páginas 95, línea 33, a 96, línea 11

5 Atendiendo la quinta observación del Examinador Técnico, modifico el resumen de tal forma que ahora contiene la primera reivindicación Consecuentemente, adjunto un nuevo Extracto para la Publicación, nueva Tarjeta para el Archivo Temático y 9 Recibos por excedente de palabras sobre 150 por un monto de $ 756 000,00 pesos

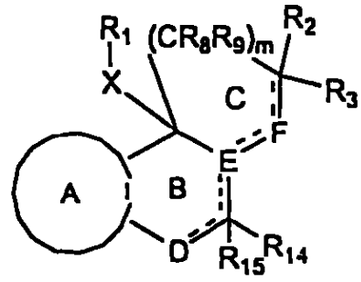
Atentamente,

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

Anexos
Capítulo Reivindicatorio Modificado
Nuevo Extracto para la Publicación
Nueva Tarjeta para el Archivo Temático
Recibos (9)
Solicitud Divisional

REIVINDICACIONES

1 Un compuesto de Fórmula I



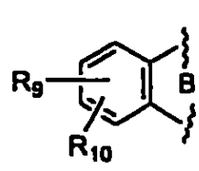
I

un isómero del mismo [un profarmaco de dicho compuesto o isómero], o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco en el que

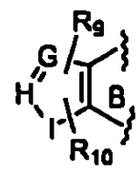
m es 1 ó 2

representa un enlace opcional

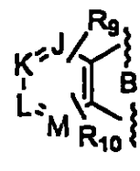
A es seleccionado del grupo que consiste en



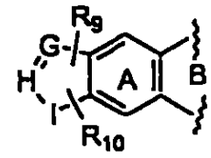
A 1



A-2

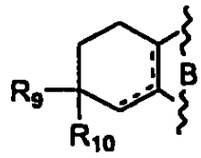


A-3



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 heterociclico 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 1 2 4

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 mas 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 esta independientemente sustituido con 0 1 o 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 o 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 esta 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 este ausente cuando haya un doble enlace entre CR_2R_3 (la posicion 7) y el resto F (la posicion 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

O a 6 halo o d) alquinilo (C_2 C_6) en el que 1 átomo de carbono salvo el atomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxigeno y en el que cada atomo de carbono esta 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 oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anterio res está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo y el nitrogeno puede estar en el estado oxidado que proporciona la forma N oxido y sustituido con de 0 a 3 R_x 150

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 contie ie de uno (1) a tres (3) heteroatomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anterio res 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

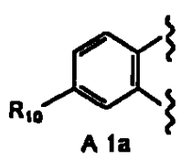
3) cuando R_2 y R_3 son considerados conjuntamente para formar $=CHR_{11}$ o =O en el que R_{11} es O alquilo (C_1 C_6) X R_1 es distinto de alquilo (C_1 C_4)

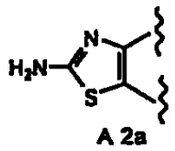
4) cuando R_2 y R_3 considerados conjuntamente son C=O y R_9 es hidrógeno del anillo A o cuando R_2 es hidroxilo R_3 es hidrogeno y R_9 es hidrógeno del anillo A R_{10} es distinto de O alquilo (C_1 C_6) y O CH_2 fenilo en la posicion 2 del anillo A

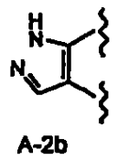
5) cuando X R_1 es alquilo (C_1 C_4) alquenilo (C_2 C_4) o alquinilo (C_2 C_4) R_9 y R_{10} son distintos de monohidroxilo y =O incluyendo la forma diolica de los mismos cuando se consideran conjuntamente y

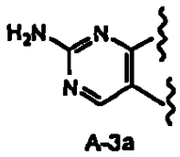
6) cuando X está ausente R_1 es distinto de un resto que contiene un heteroatomo independientemente seleccionado entre N O y S directamente unido a la juntura del anillo B y el anillo C

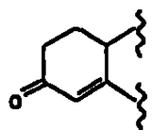
2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isómero del mismo [un profarmaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco en el que el anillo A es seleccionado del grupo que consiste en

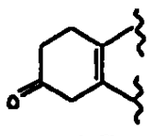

A 1a

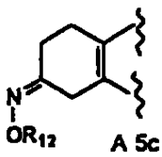

A 2a

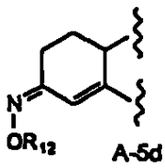

A-2b


A-3a


A-5a


A-5b


A 5c


A-5d

D es CR_7 $CR_{16}R_7$ u O

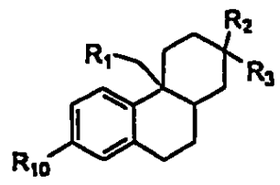
E es C CR_6 o N

F es CR_4 CR_4R_5 u O y

X es CH_2-

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 un isomero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farmaceuticamente 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 reivindicacion 3 de fórmula II



II

un isomero del mismo [un profarmaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profarmaco en el que

R_2 es a) OH o b) O CH_2 het

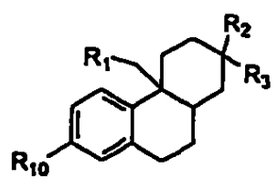
R_3 es a) alquilo (C_1 C_6) sustituido con 0 ó 1 de lo siguiente CF_3 CN cicloalquilo (C_3 C_6) fenilo y N_3 b) C≡C sustituido con 1 de lo siguiente alquilo (C_1 C_5) Cl CF_3 cicloalquilo (C_3 C_6) fenilo y bencilo c) CH_2OH d) CH_2O alquilo (C_1 C_5) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 atomo de oxigeno 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 oxigeno 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 profarmaco de dicho compuesto o isómero] o una sal

farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco en el que

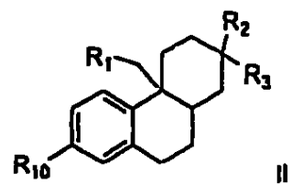
R_1 es a) alquilo (C_1 C_4) b) alquenilo (C_2 C_4) c) fenilo sustituido con cero o uno de lo siguiente OH $NR_{12}R_{13}$ N R_{12} C(O) alquilo (C_1 C_4) CN Z het O alquil (C_1 C_3) C(O) $NR_{12}R_{13}$ NR_{12} Z C(O) $NR_{12}R_{13}$ Z NR_{12} SO_2 R_{13} NR_{12} SO_2 het O C(O) alquilo (C_1 C_4) y O 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 reivindicacion 5 de fórmula II



II

un isomero del mismo (un profármaco de dicho compuesto o isomero) o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco en el que

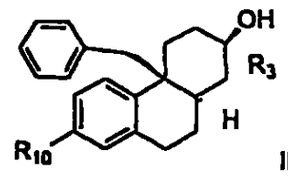
R_1 es a) alquilo (C_2 C_4) b) CH_2-CH=CH_2 o c) fenilo

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_2O alquilo (C_1 C_3) sustituido con 0 o 1 CF_3 o f) CF_3 y

R_{10} es OH o CN

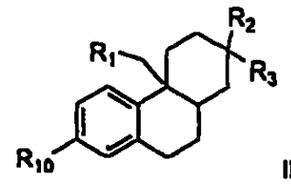
7 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 de fórmula III



III

[un profarmaco del mismo]o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profarmaco 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 formula II



II

un isómero del mismo[un profarmaco de dicho compuesto o isómero] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco en el que

R_1 es a) alquilo (C_2 C_4) b) CH_2 $CH=CH_2$ o c) fenilo

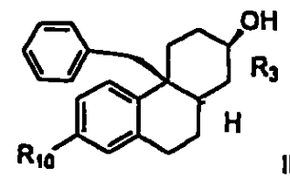
R_2 es OH

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)

9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 de formula III



III

un profármaco del mismo o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto o profarmaco en el que

R_3 es a) $(CH_2)_2 CF_3$ b) $(CH_2)_2 CH_3$ c) CH_3 d) $C\equiv C \quad CH_3$ e) $C\equiv C\ Cl$ o f) CF_3 y

R_{10} es como se definió en la reivindicacion 8

Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 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 (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)]

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)]

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 fenantrenocarboxamida 4b 5 6,7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) N 3 piridinil [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 fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 propil N (4 piridinilmetil) [4bS (4bα 7α 8aβ)]

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 propil N (3 piridinilmetil)- [4bS (4bα 7α 8aβ)]

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 propil N 2 piridinil [4bS (4bα 7α 8aβ)]

2 fenantrenocarboxamida 4b,5 6 7 8 8a 9,10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 propil N 4 piridinil [4bS (4bα 7α 8aβ)]

2 fenantrenocarboxamida 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b

(fenilmetil) 7 propil N 3 piridinil [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 (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 reivindicacion 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 farmaceuticamente 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 Formula 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 Formula 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 farmaceuticamente 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 Formula 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 farmaceuticamente aceptable del mismo

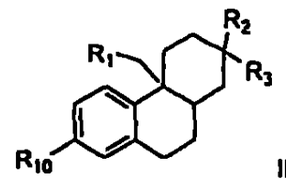
un compuesto de Formula III en el que R_3 es CH_3 y R_{10} es C(O) NH CH_2 (2 metil 3 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

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 Formula 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 farmaceuticamente aceptable del mismo

12 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 5 de fórmula II



II

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

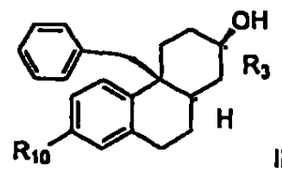
R_1 es a) alquilo (C_2 C_4) b) CH_2 CH = CH_2 o c) fenilo

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 o 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 formula III



III

[un profarmaco del mismo] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profarmaco 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 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 reivindicacion 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 (2α 4aα 10aβ)]

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 7 [(2 metil 3 piridinil) metoxi] 4a (fenilmetil) 2 (1 propinil) [2R (2α 4aα 10aβ)]

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)]

2 fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 4a (fenilmetil) 2 propil 7 (2 piridinilmetoxi) [2R (2α 4aα 10aβ)]

2 fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 4a (fenilmetil) 2 propil 7 (3 piridinilmetoxi) [2R (2α 4aα 10aβ)]

2 fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro 7 [(2 metil 4 piridinil) metoxi] 4a (fenilmetil) 2 propil- [2R-(2α 4aα 10aβ)]

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 piridinil metoxi) 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 piridinil metoxi) 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

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≡C CH_3 y R_{10} es O CH_2 (4 piridinilo) 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 O CH_2 (2 piridinilo) o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo

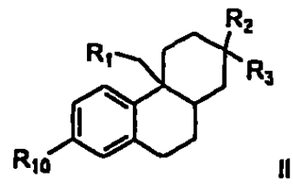
un compuesto de Fórmula III en el que R_3 es $(CH_2)_2$ CF_3 y R_{10} es O CH_2 (3 piridinilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Formula III 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

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) o una sal farmaceuticamente 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 reivindicacion 5 de formula II



II

un isómero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o somero] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profarmaco 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

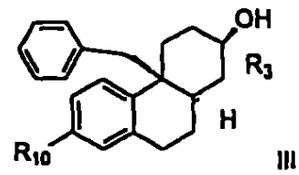
R_3 es a) alquilo (C_1 C_4) sustituido con 0 o 1 CF_3 b) C≡C CH_3 c) C≡C Cl d) C≡C CF_3 e) CH_2O alquilo (C_1 C_3) sustituido con 0 ó 1 CF_3 o f) CF_3

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 reivindicacion 16 de fórmula III



III

[un profármaco del mismo]o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto o profarmaco 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) d 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 reivindicacion 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 fenantrenilico (4bS 8aR)

ácido 1 pirrolidinacarboxilico, ester 7 (cloroetinil) 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 2 fenantrenilico (4bS 8aR)

ácido carbamico (2 (1 pirrolidinil)etil] éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico monohidrocloruro (4bS (4b*α* 7*α* 8a*β*)]

acido carbamico (2 (4 morfolinil)etil] éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico (4bS (4b*α* 7*α* 8a*β*)]

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 fenantrenilico (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 fenantrenilico (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 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

acido carbamico (2 (3 piridinil)etil] éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

acido carbámico (2 piridinilmetil) éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

acido carbamico (2 (2 piridinil)etil] éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

ácido carbámico (4 piridinilmetil) ester 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7-(1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

ácido carbamico (3 piridinilmetil) éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)] y

ácido carbamico [2 (4 piridinil)etil] ester 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

o un profarmaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profarmaco

19 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 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 farmaceuticamente aceptable del mismo

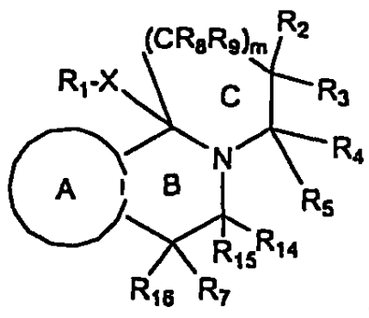
un compuesto de Fórmula III en el que R_3 es C≡C CH_3 y R_{10} es O C(O) NH $(CH_2)_2$ $N(CH_3)_2$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Formula 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 Formula 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

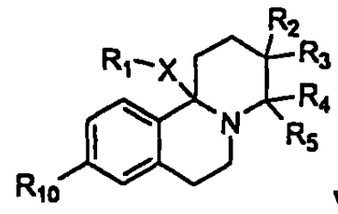
20 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1 de Fórmula IV



IV

un isómero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isomero] 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 isomero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isómero] o una sal farmaceuticamente 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 sustituido con 0 o 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

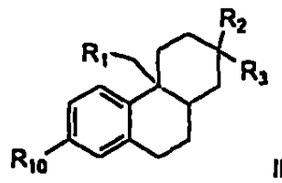
para formar =O

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_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 [DESISTIDA]

23 Un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 3 de Formula II



II

un isomero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isómero] o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco en el que

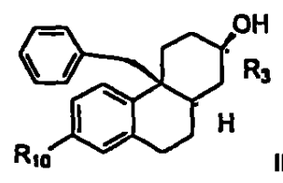
R_1 es fenilo

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_2O 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 reivindicacion 23 de fórmula III



III

[un profarmaco 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 definio en la reivindicación 23

25 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 24 seleccionado del grupo que consiste en

un compuesto de Formula III en el que R_3 es $C\equiv C\ CH_3$ y R_{10} es OH o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Formula III en el que R_3 es $C\equiv C\text{-}CH_3$ y R_{10} es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

un compuesto de Fórmula III en el que R_3 es $C\equiv C\ CH_3$ y R_{10} es COOH o una sal farmaceuticamente 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 farmaceuticamente 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 Formula III en el que R_3 es $(CH_2)_2\ CF_3$ y R_{10} es OH o una sal farmaceuticamente 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 Formula 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 farmaceuticamente 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 isomero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco para fabricar un medicamento para el tratamiento de un estado seleccionado del grupo que

consiste en obesidad diabetes ansiedad depresion neurodegeneración y una enfermedad inflamatoria en un animal mamifero

27 Un uso de acuerdo con la reivindicacion 26 en el que el estado es obesidad

28 Un uso de acuerdo con la reivindicación 27 que comprende ademas administrar un agonista β_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 reivindicacion 28 en el que el segundo compuesto es orlistat o sibutramina

30 Un uso de acuerdo con la reivindicacion 26 en el que el estado es diabetes

31 Un uso de acuerdo con la reivindicacion 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 reivindicacion 1 un isómero del mismo [un profarmaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farma céuticamente aceptab'e de dicho compuesto isómero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

33 Una composición farmaceutica 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 reivindicacion 1 un isómero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco

un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista β3 un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un antagonista de NPY y

un vehiculo o agente diluyente farmaceutico

34 [MODIFICADA] Una presentación 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 β3 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

en donde las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapéutico

35 Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicacion 1 un isómero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isomero] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco para la fabricación de un medicamento para inducir una perdida de peso en un animal mamifero

36 Una composicion 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 reivindicacion 1 un isómero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isómero] o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco

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

un vehiculo o agente diluyente farmaceutico

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 mamifero 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 reivindicacion 37 en el que el modulador del receptor glucocorticoide es un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 un isomero del mismo [un profármaco de dicho compuesto o isómero] o una sal farma

céuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco

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 reivindicacion 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-(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 octahi dro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [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 piridinil metoxi) 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)

o un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco

21

22

31 60/132,130

32 30-04-99

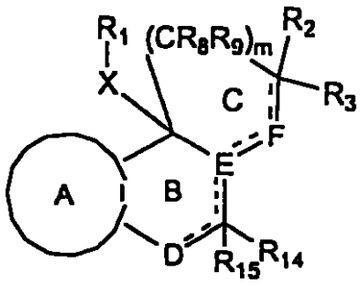
33 US

51

74 CARLOS R OLARTE

72 ROBERT LEE DOW, KEVIN KUN-CHIN LIU BRADLEY PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK

71 PFIZER PRODUCTS INC



(57) RESUMEN

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, en el que

m es 1 ó 2,

--- representa un enlace opcional,

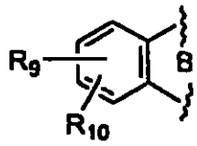
A es seleccionado del grupo que consiste en D es CR_7, CR_7R_{16}, N, NR_7 u O, E es C CR_6 o N, F es CR_4, CR_4R_5 u O, G, H e I, junto con 2

54 TITULO MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

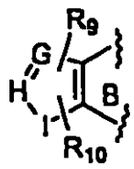
CONTINUA AL RESPALDO

átomos de carbono del anillo A o 2 átomos de carbono del anillo B, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende

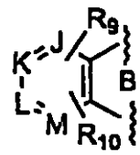
Continua ver páginas adjuntas



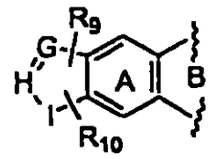
A 1



A-2

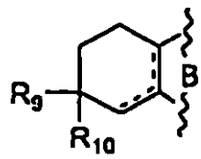


A-3



A-4

y



A 5

uno o mas atomos de N O y S con tal que haya a lo sumo uno de O y S por anillo 126

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

X esta 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 o 2 átomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada atomo de carbono está sustituido con 0 1 o 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 11

con tal que uno de R_2 y R_3 este ausente cuando haya un doble enlace entre CR_2R_3 (la posicion 7) y el resto F (la posicion 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 10

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 formula 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 o 2 átomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroatomos independientemente seleccionados entre S, O y N y en el que cada átomo de carbono esta 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 atomo de oxigeno y en el que cada atomo de carbono esta 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 oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anterio res 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 oxido y sustituido con de 0 a 3 R_x 750

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 o 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado que contie ie de uno (1) a tres (3) heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anterio res esta 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 hidrogeno 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 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 diolica 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

986 988

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

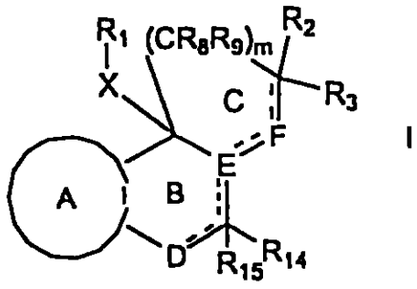
(72) INVENTOR/ES ROBERT LEE DOW, KEVIN KUN-CHIN LIU, BRADLEY PAUL MORGAN, ANDREW GORDON SWICK

(74) APODERADO CARLOS R OLARTE

(54) TITULO MODULADORES DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

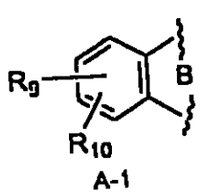
(57) RESUMEN

Un compuesto de Formula I

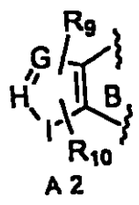


I

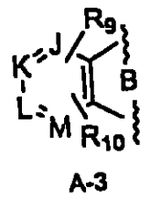
Un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero , o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profarmaco, en el que
m es 1 ó 2,
--- representa un enlace opcional,
A es seleccionado del grupo que consiste en



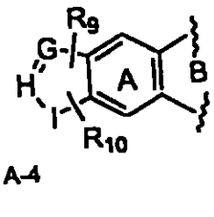
A-1 ,



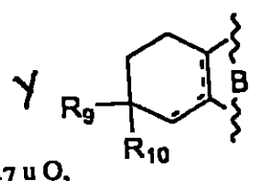
A 2 ,



A-3 ,



A-4



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 heterociclico de 5 miembros que comprende

Continua ver páginas adjuntas

uno o más atomos de N O y S con tal que haya a lo sumo uno de O y S por anillo 126

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

X esta 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 esta independientemente sustituido con 0 1 o 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 o 2 heteroatomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada atomo de carbono esta sustituido con 0 1 o 2 R_y c) -alquenilo (C_2 C_{10}) sustituido con 0 1 o 2 R_y d) alquinilo (C_2 C_{10}) en el que 1 átomo de carbono salvo el atomo de carbono conectivo puede estar opcionalmente reemplazado por 1 atomo de oxigeno y en el que cada atomo de carbono esta sustituido con 0 1 o 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 11\

con tal que uno de R_2 y R_3 esté ausente cuando haya un doble enlace entre CR_2R_3 (la posicion 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 120

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 101

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 101

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 atomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroatomos independientemente seleccionados entre S, O y N y en el que cada átomo de carbono esta 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 atomo 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 esta 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 oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anterio res 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 150

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 contie ie de uno (1) a tres (3) heteroatomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos heterociclicos anterio res está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo

con tal que

1) X R_1 es distinto de hidrogeno 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 hidrogeno del anillo A o cuando R_2 es hidroxilo R_3 es hidrogeno 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 diolica 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

994

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00024426 00000002 "o los 363
Fecha (AMD) 2000-07-14 17:37 23
Tramite 832 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE 00 - 6,560
FECHA ENERO 28 DE 2000

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

EPOSITANTE	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	53005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	6,000 00
		TOTAL $	6,000 00

SON SEIS 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

995 995

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00024428 CCOR2002
Fecha (AMD) 2000-07-14 17 37:23 Folios 363
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-4

RECIBO OFICIAL DE CAJA 00 - 223
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	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000 00
		TOTAL $	45,000 00

SON CUARENTA 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

994 996

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00024428 00033002 Folios 363
Fecha (AMD) 2000-07-14 17 37 23
Tramite 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia 2025 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 8001760[illegible]

RECIBO OFICIAL DE CAJA 00 - 224
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 ORDOÑEZ	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	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000 00
		TOTAL $	45,000 00

SON CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PRESIDENCIA

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

995 997

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00024428 00360832 Folios 353
Fecha (AMD): 2000-07-14 17 37 23
NIT 800176069- Tramite 882 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 00 - 225
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	871982	04/01/2000	53,815,000 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000 00
		TOTAL $	45,000 00

SON CUARENTA 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

998

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 68324428 00002002
NIT 800176089 Fecha (AMD) 2000-07-14 17 37:23 Folios 363
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 00 - 226
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	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000 00
		TOTAL : $	45,000 00

SON CUARENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PAGADURIA

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

997 999

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion 00324428 00000002 Folios 363

Fecha (AMD) 2000-07-14 17 37 23

Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 PETICION

Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 227

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 ORDOÑEZ	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	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	31 PRORROGA DE TERMINOS	45,000 00
		TOTAL : $	45,000 00

SON CUARENTA 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

9975 1000

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00024426 00000022 Folios 363
Fecha (AMD) 2000-07-14 17 37 23
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 26,950
FECHA MAYO 2 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	945084	21,635,000 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	285,000 00
		TOTAL $	285,000 00

SON DOSCIENTOS OCHENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PAGADO

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

997 1001

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03C24428 00000002
Fecha (AMD): 2020-07-14 17 37-23 Folios 3E3
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia. 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 99 - 70,899
FECHA DICIEMBRE 27 DE 1999

***** 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	871921	27/12/1999	27,680,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-05 TITULOS	10 PATENTE DE INVENCION	213,000 00
1	50005-01-05 TITULOS	44 PUBLICACION DE TITULO	21,000 00
		TOTAL $	234,000 00

SON DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO 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

1000 1002

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2 Radicacion 00024428 00000002 Folios 363
Fecha (AMD) 2000-07-14 17 37 23
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA 30,520
FECHA MAYO 16 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	946243	13,189,647 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES		7,700 00
			TOTAL $	7,700 00

SON: SIETE MIL SETECIENTOS 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

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION

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: DERIVADOS DE BENZOCICLOHEXANONA

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 solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL:

1005 1004

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	☒
[redacted]os 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 **(Esta es una solicitud divisional ver el Expediente No 00024.428)**	☒
Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☒
[redacted]pítulo 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

1004 1005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 00024426 00000232 Folios 363
Fecha (AMD) 2000-07-14 17:37 23
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 35,479
FECHA JUNIO 7 DE 2000

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
ALVARO CORREA GRECNEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2852510	23 935,000 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	608,000 00
		TOTAL $	608,000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PRESIDENCIA

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

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 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 obtención de **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitacion de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invencion, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitacion 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 compañia, 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, dandoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

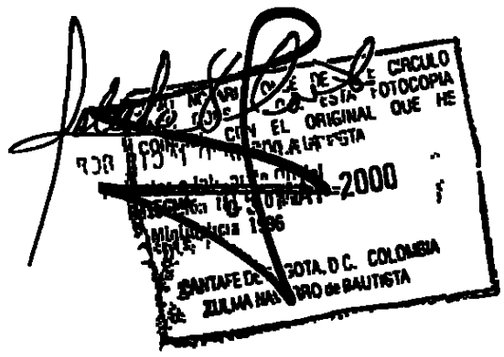
Dado y firmado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de America**
A los 8 dias del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC
(Firma ilegible)
ALLEN J SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mi 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



1007 1008

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, 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 América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

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

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** 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, 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 representacion que ostenta y que esta es legítima

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 relacion de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 24 febrero de 1997

COMO NO PARA ES COINCIDE CON LA COPIA TOMADO A LA FECHA

BANCAFE BOGOTA ZULA NAVARRO

Minjusticia 1996

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Publico
Notario Publico, 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**

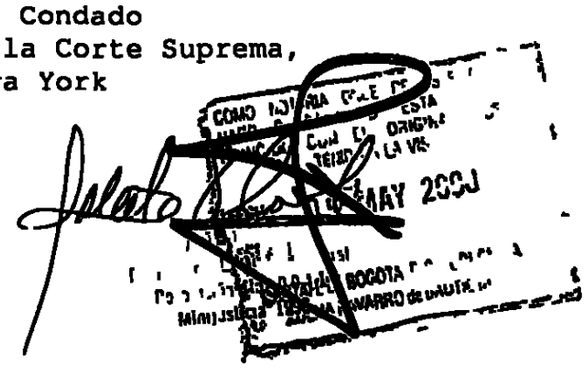
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

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 1997
Firma ilegible
Federico Mejía Mejia
Cónsul de Colombia

Legalización No **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejia 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 segun Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996 Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998

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

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

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

HOTO 1011

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 J 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 Publico y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento

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

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE L S DOCUMENTOS ADJUNTOS

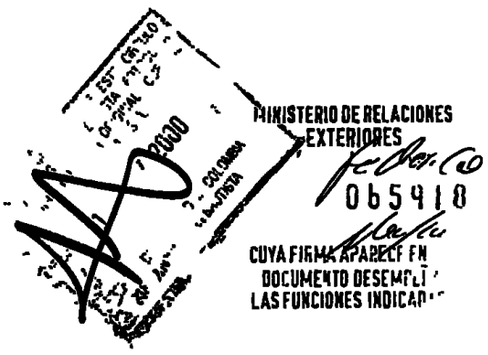
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56 00 RECIBO No 14881

Federico Mejía
Cónsul de Colombia

0 MAY 2000

SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICAD

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9 15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



1012

State of New York
County of New York, } ss

NEW YORK 21320 Form 1

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 8 1991

FEE PAID $3.00

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

COMO NOTARIA DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VIST...
FECHA 05 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO BAUTISTA

1012 1013 0

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO 288 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 compañia, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañia 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, New York, USA

a los 8 días del mes de Octubre/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 May 19 1998

COUNTY CLERK

COMO NOTARIO DE ESTE CIRCULO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA ES FIEL DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
05 MAY 2000
SANTAFE DE BOGOTA D.C. COLOMBIA
JULIA NAVARRO de BAUTISTA

✱ Continuación

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

1013 1014

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO 285 1466
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 as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC

4 That the juridical person PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in E stern Point Road, Groton, Connecticut 06340, nited States of America,

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

5 That the grantor ha 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 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 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

COMO NOTARIA ONCE De ESTE Cir JLO COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA

El Notario Público

DERIVADOS DE BENZOCICLOHEXANONA

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 tambien composiciones farmaceuticas que contienen estos compuestos y metodos 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 inflamacion y otras enfermedades como las descritas mas adelante El presente invento proporciona tambien productos intermedios y procedimientos para preparar estos compuestos

FUNDAMENTO DEL INVENTO

Los receptores nucleares son definidos clasicamente como una familia de factores de transcripcion 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 androgeno progesterona y estrógeno Los ligandos de estos receptores presentes en la naturaleza son moleculas de bajo peso molecular que desempenan una funcion importante en la salud y en muchas enfermedades Los excesos o los deficit de estos ligandos pueden acarrear graves consecuencias fisiologicas como ejemplo un exceso de glucocorticoides da lugar al Sindrome de Cushing mientras que una insuficiencia de glucocorticoides da lugar a la Enfermedad de Addison

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

bles de parte de la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides endogenamente administrados Ademas los glucocorticoides pueden ejercer efectos fisiologicos independientes de la transcripcion 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 glucocorticoi de 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 hexahidro fenantren 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 fabricacion de 1 2 3 4 9 10 11α 12 octahidro 7 metoxi 12β butilfenantren 2β ol y algunos de sus derivados utiles como fármacos antiandrogenos y antianabolicos

En la Solicitud de Patente Japonesa Publicación nº 6 263683 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 tambien su preparación y ciertos productos intermedios de ella En la Solicitud de Patente Internacional Publicacion nº WO 95/10266 publicada el 20 de Abril de 1 995 se describen la preparación y formulacion de ciertos derivados de fenantreno como inhibidores de la sintesis de monoxido 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 sintesis y la evaluacion farmacológica de una serie de octahidrofenantrenaminas y de algunos de sus compuestos heterociclicos 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 sinteticos 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 sintesis 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 ilacetaldehidos estereoquimicamente 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 via estereoespecifica sencilla para ciertos productos intermedios policiclicos 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 sintesis de 1α metil 1β 4aβ dicarboxi 1 2 3 4 4a 9,10 10aβ-octahidrofenantreno un producto intermedio de la sintesis de ciertos diterpenoides y alcaloides diterpeni cos y 1β 4aβ dicarboxi 1 2 3 4 4a,9 10 10aα octahidrofenantreno

E Fujita et al J Chem Soc Perkin Trans I (1 974) (1) 165 177 describen la preparación de enmeina a partir de 5 metoxi 2 tetralona a traves de ent 3 β 2 epoxi 3 metoxi 17 norcaurano 6α 16α diol

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

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 comportamiento de adictos

En la Solicitud de Patente Internacional Publicacion nº WO 98/27986 publicada el 2 de Julio de 1 998 se describen metodos 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 sintomas 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 sindrome o depresion de Cushing

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

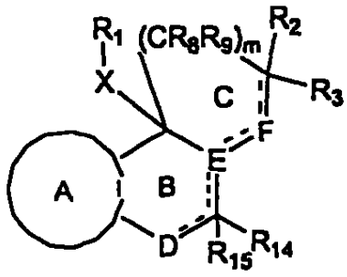
J A Findlay et al Tetrahedron Letters nº 19 páginas 869 872 1 962 describen ciertos productos intermedios de la sintesis de alcaloides diterpénicos

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 Formula I

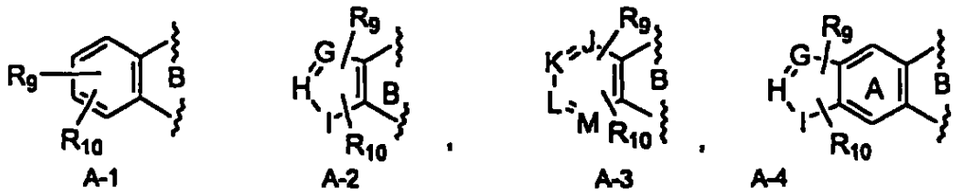


I

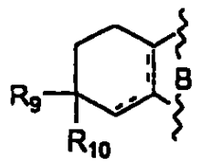
isómeros de los mismos profármacos de dichos compuestos e isomeros y sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros y profarmacos fórmula en la que m es 1 ó 2

representa un enlace opcional

A es seleccionado del grupo que consiste en



A-1 A-2 A-3 A-4



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 mas ntomos de N O y S con tal que haya a lo sumo uno de O y S por anillo

I 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 esta 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) alquen

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 atomo de carbono está sustituido con 0 1 ó 2 R_y c) alquenilo (C_2 C_{10}) sustituido con 0 1 o 2 R_y d) alquinilo (C_2 C_{10}) en el que 1 atomo 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 esta sustituido con 0 1 o 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 posicion 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) ciclo alquenilo (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 solo 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) v) 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 formula 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 atomos de carbono salvo el átomo de carbono conectivo pueden estar opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroatomos independientemente seleccionados entre S O y N y en el que cada átomo de carbono esta 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 atomo 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 heterociclicos anterio res está fusionado con un anillo de benceno o con otro heterociclo y el nitrogeno 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 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

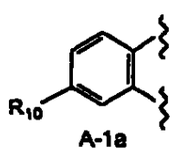
3) cuando R_2 y R_3 son considerados conjuntamente para formar CHR_{11} o =O en el que R_{11} es O alquilo (C_1 C_6) X R_1 es distinto de alquilo (C_1 C_4)

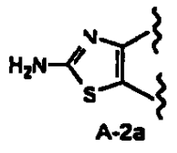
4) cuando R_2 y R_3 son considerados conjuntamente para formar =O y R_9 es hidrógeno del anillo A o cuando R_2 es hidroxilo R_3 es hidrógeno y R_9 es hidrogeno del anillo A R_{10} es distinto de O alquilo (C_1 C_6) y O CH_2 fenilo en la posicion 2 del anillo A

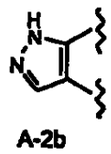
5) cuando X R_1 es alquilo (C_1 C_4) alquenilo (C_2 C_4) o alquinilo (C_2 C_4) R_9 y R_{10} son distintos de monohidroxilo y =O incluyendo la forma diolica de los mismos cuando se consideran conjuntamente y

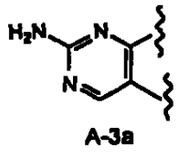
6) cuando X está ausente R_1 es distinto de un resto que contiene un heteroátomo seleccionado entre N O y S directamente unido a la juntura del anillo B y el anillo C

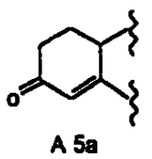
Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula I isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isomeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isomeros o profármacos en los que el anillo A es seleccionado del grupo que consiste en

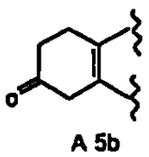

A-1a

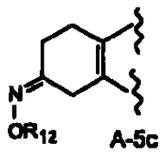

A-2a

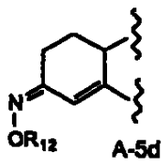

A-2b


A-3a


A 5a


A 5b


A-5c


A-5d

D es CR_7 CR_7R_{16} u O

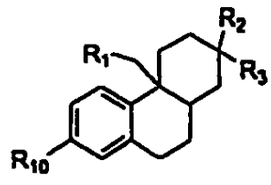
E es C CR_6 o N

F es CR_4 CR_4R_5 u O y

A es CH_2

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula I isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isóme ros o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos isomeros 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 Formula II


II

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmaceuticamente 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_2OH

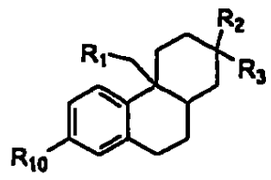
d) CH_2O alquilo (C_1 C_5) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 atomo de oxigeno e) CH_2O alquenilo (C_2 C_5) f) CH_2O alquinilo (C_2 C_5) en el que 1 átomo de carbono puede estar opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno g) CH_2OR_y h) CN o i) CF_3

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

Ademas mas particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula II



II

isomeros de los mismos profarmacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos isomeros 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)$NR_{12}R_{13}$

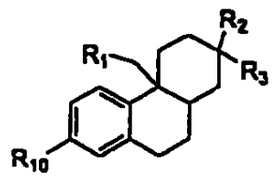
Z es independientemente en cada caso alquilo (C_0 C_2)

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 Formula II



II

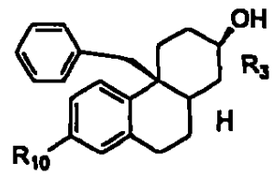
isomeros de los mismos profarmacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isomeros o profármacos en los que R_1 es a) alquilo (C_2 C_4) b) CH_2 $CH=CH_2$ o c) fenilo

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 o 1 CF_3 o f) CF_3 y

R_{10} es OH

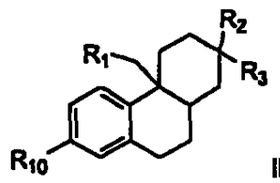
Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula III



III

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

Además el presente invento proporciona más particularmente compuestos de Fórmula II



II

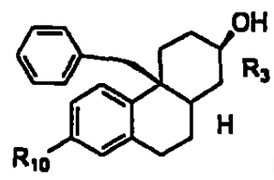
isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profármacos en los que R_1 es a) alquilo (C_2 C_4) b) CH_2 $CH=CH_2$ o c) fenilo

R_2 es OH

R_3 es a) alquilo (C_1 C_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 o 1 CF_3 o f) CF_3

R_{10} es CN

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula III

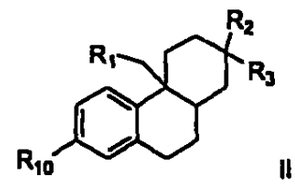


III

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

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 Formula 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 mas particularmente compuestos de Fórmula II



II

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

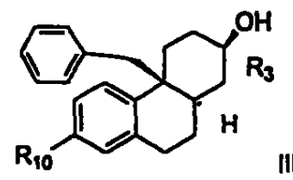
R_2 es OH

R_3 es a) alquilo (C_1 C_6) sustituido con 0 o 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 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 o 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 Formula III



III

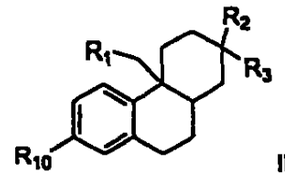
profarmacos de los mismos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o profármacos

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

R_{10} es como se definio inmediatamente antes Preferiblemente proporciona un compuesto de Formula 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 Formula III en el que

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

Ademas el presente invento proporciona mas particularmente compuestos de Fórmula II



II

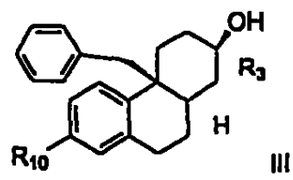
isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isómeros o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profarmacos en los que R_1 es a) alquilo (C_2 C_4) b) $CH_2\ CH=CH_2$ o c) fenilo

R_2 es OH

R_3 es a) alquilo (C_1 C_4) sustituido con 0 o 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

Muy particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula III



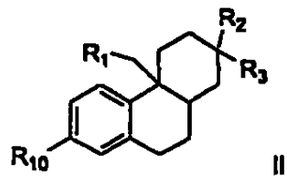
III

profarmacos de los mismos o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos o profarmacos

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 Formula 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)

Ademas el presente invento proporciona mas particularmente compuestos de Formula II



II

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

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

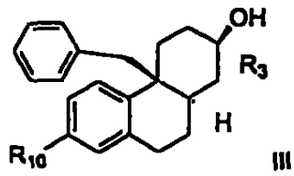
R_3 es a) alquilo (C_1 C_4) sustituido con 0 ó 1 CF_3 b) C≡C CH_3 c) C≡C Cl d) C≡C CF_3 e) CH_2O alquilo (C_1 C_3) sustituido con 0 o 1 CF_3 o f) CF_3

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

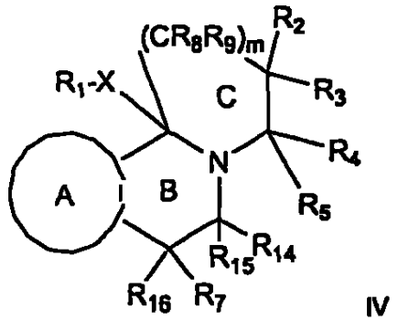
profarmacos de los mismos o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos o profarmacos

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 Formula 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 Formula 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 Formula IV



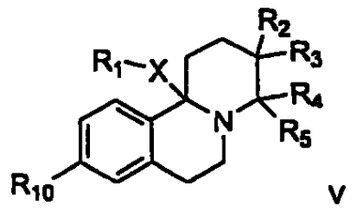
IV

isomeros de los mismos profarmacos de dichos compuestos o isomeros o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos isómeros o profarmacos en los que las variables son como las anteriormente definidas para la Formula I

Más particularmente el presente invento proporciona compuestos de Formula V isómeros de los mismos profarmacos de dichos compues os o isomeros o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compues.os 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 mas particularmente el presente invento proporciona compuestos de Fórmula V



V

isomeros de los mismos profármacos de dichos compuestos o isome os o sales farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos isomeros o pro.armacos 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 o 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)$NR_{12}R_{13}$

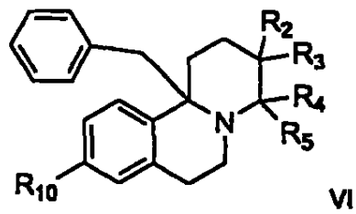
Z es independientemente en cada caso -alquilo (C_0 C_2)

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

isomeros 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

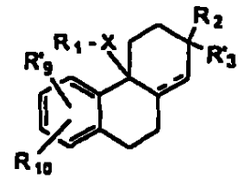
R_3 es a) $(CH_2)_2$ CF_3 b) $(CH_2)_2$ CH_3 c) CH_3 o d) CF_3

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 Formula VII



VII

e isómeros 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

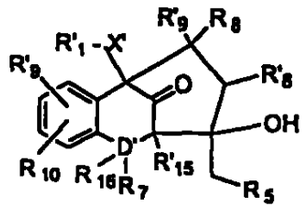
R_9 es H

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) $SO_2NR_{12}R_{13}$

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 Formula VIII



VIII

e isomeros 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 esta 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 o 1 R_x o h) O alquil (C_0 C_6) arilo en el que arilo esta sustituido con 0 o 1 R_x

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

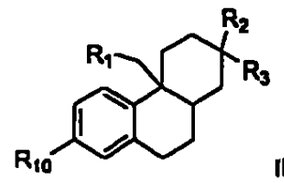
R_x es a) halo b) OH c) alquilo (C_1 C_6) d) CN e) CF_3 f) alquil (C_0 C_6) $NR_{12}R_{13}$ g) C(O) $NR_{12}R_{13}$ h) NR_{12} SO_2R_{13} i) NR_{12} C(O) R_{13} j) SO_2R_{12} o k) SO_2 $NR_{12}R_{13}$

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) heteroatomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno oxigeno 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

Ademas el presente invento proporciona un compuesto de Formula II



II

un isomero cel mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco

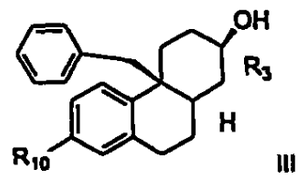
en los que R_1 es fenilo

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_2O 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 Formula III



III

un profármaco del mismo o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto o profarmaco

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 definio inmediatamente antes Muy particularmente proporciona un compuesto de Formula III en el que R_3 es C≡C CH_3 y R_{10} es OH o una sal farmaceuticamente 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 farmaceuticamente aceptable del mismo un compuesto de Formula 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 Formula 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 Formula 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 Formula III en el que R_3 es CH_3 y R_{10} es CN o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo un compuesto de Formula III en el que R_3 es CH_3 y R_{10} es COOH o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo un compuesto de Formula III en el que R_3 es CF_3 y R_{10} es OH o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo un compuesto de Formula III en el que R_3 es CF_3 y R_{10} es CN o una sal farmaceuticamente 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 farmaceuticamente aceptable del mismo

El presente invento proporciona metodos para tratar la obesidad en un animal mamifero que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapeuticamente eficaz de un compuesto de Formula I un isómero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco Mas particularmente el presente invento proporciona dichos metodos en que el animal mamifero es un hombre o una mujer

El presente invento proporciona tambien composiciones farmaceuticas que comprenden una cantidad terapeuticamente eficaz 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

El presente invento proporciona también composiciones farmaceuticas para el tratamiento de la obesidad que comprenden una cantidad para tratar la obesidad de un compuesto de Formula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco y un vehículo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

El presente invento proporciona también composiciones farmaceuticas de combinacion que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende

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

un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista β_3 un agente tiromimético un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un antagonista de NPY y

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

Ademas 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 Formula I un isomero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profarmaco un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista β_3 un agente tiromimetico 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 isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profarmaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificacion unitaria

b) un segundo compuesto segundo compuesto que es un agonista β_3 un agente tiromimetico un agente modificador de la conducta relativa a la comida o un 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 dosificacion primera y segunda en los que las cantidades de dichos compuestos primero y segundo dan lugar a un efecto terapeutico

Ademas el presente invento proporciona métodos para inducir una pérdica de peso en un animal mamifero 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 farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco El presente invento proporciona tambien composiciones farmaceuticas para inducir una perdica

de peso que comprenden una cantidad para conseguir una perdida de peso de un compuesto de Formula I un isomero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

Otro aspecto del presente invento proporciona métodos para tratar la diabetes en un animal mamifero que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapeuticamente eficaz 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

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas para l tratamiento de la diabetes que comprenden una cantidad para tratar la diabetes de un compuesto de Formula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco y un vehiculo o agente diluyente farmaceuticamente aceptable

Ademas el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas de combinacion 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 farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco

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

un vehiculo o agente diluyente farmaceutico 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 farmaceuticamente aceptable del mismo

El presente invento proporciona también metodos para tratar la diabetes que comprenden administrar a un animal mamifero que necesite dicho tratamiento

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

profármaco

un segundo compuesto segundo compuesto que es un inhibidor de aldosa eductasa un inhibidor de glucógeno fosforilasa un inhibidor de sorbitol deshidroge nasa 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 farmaceuti cas de combinacion que comprenden

cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I un isomero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco y

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

un vehiculo o agente diluyente farmacéutico Más particularmente proporciona dichas composiciones en que el farmaco antiparkinsoniano es selecciona do del grupo que consiste en L dopa bromocriptina y selegilina Mas particularmente proporciona dichas composiciones en que el fármaco ansiolitico 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 Mas particularmente proporciona dichas composiciones en que el fármaco antisicotico 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 isómero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profarmaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificacion unitaria

b) un segundo compuesto segundo compuesto que es seleccionado del grupo que consiste en un agonista del receptor glucocorticoide un farmaco colinomimético un farmaco antiparkinsoniano un fármaco ansiolitico un farmaco antidepresivo y un fármaco antisicótico y un vehiculo o agente diluyente farmacéuti camente 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 terapeutico Mas particularmente proporciona dichos conjuntos en que el farmaco antiparkinsoniano es seleccionado del grupo que consiste en L dopa bromocriptina y selegilina Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el fármaco ansiolitico es seleccionado del grupo que consiste en benzodiazepina valium y librium Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el farmaco antidepresivo es seleccionado del grupo que consiste en desipramina hidrocloruro de sertralina e hidrocloruro de fluoxetina Más particularmente proporciona dichos conjuntos en que el farmaco antisicotico es seleccionado del grupo que consiste en haloperidol y clozapina

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar la insiedad en un animal mamifero 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 profarmaco Proporciona tambien composiciones farmaceuticas 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 profarmaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable

En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar la depresion en un animal mamifero 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 farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Proporciona también composiciones farmaceuticas para el tratamiento de la depresion que comprenden una cantidad para tratar la depresion de un compuesto de Fórmula I un isómero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmaceuticamente aceptable

En otro aspecto el presente invento proporciona metodos para tratar la neurodegeneracion en un animal mamifero que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula

l un isómero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isómero o profármaco Proporciona tambien composiciones farmaceuticas para el tratamiento de la neurodegeneración que comprenden una cantidad para tratar la neurodegeneracion de un compuesto de Fórmula l un isomero del mismo un profármaco de dicno compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco y un vehiculo o agente diluyente farmaceuticamente aceptable

En otros aspectos el presente invento proporciona los metodos siguientes metodos para afectar a la actividad del receptor glucocorticoide que comprenden idministrar a un animal mamifero que lo necesite una cantidad terapeuticamen e (ficaz de un compuesto de Formula l un isómero del mismo un profarmaco de dicho (ompuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco métodos para modular un proceso mediado por el recepior glucocorticoide que comprenden administrar a un animal mamifero que lo necesi e una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula l un isomero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco métodos para tratar a un animal mamifero que requiere una terapia relativa al receptor glucocorticoide que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamer e eficaz de un compuesto modulador del receptor glucocorticoide de Formula l un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profarmaco

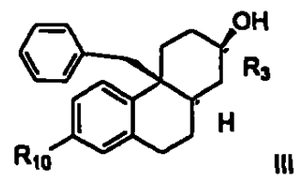
En otro aspecto el presente invento proporciona métodos para tratar una enfermedad inflamatoria en un animal mamifero que comprenden administrar a dicho animal mamifero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula l un isomero del mismo un profármaco de dicho compuesto o isómero o una sal farmaceuticamente aceptable de dicho compuesto isomero o profármaco Mas particularmente proporciona dichos métodos en que el animal mamifero es un hombre o una mujer

El presente invento proporciona tambien composiciones farmacéuticas pa a el tratamiento de una enfermedad inflamatoria que comprenden una cantidad pa a tratar la inflamacion de un compuesto de Fórmula l un isómero del mismo un profarmaco de dicho compuesto o isomero o una sal farmacéuticamente aceptab e

de dicho compuesto isomero o profármaco y un vehiculo farmacéuticamente aceptable

En ot o aspecto el presente invento proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un animal mamifero que comprenden administrar a dicho animal mamifero unas cantidades terapéuticamente eficaces de un modulador del receptor glucocorticoide y de un agonista del receptor glucocorticoide Más particularmente proporciona dichos métodos que comprenden ademas reducir los indeseables efectos secundarios de dicho tratamiento Además proporciona dichos metodos en que la enfermedad inflamatoria es seleccionada del grupo que consiste en artritis asma rinitis e inmunomodulacion Mas particularmente proporciona dichos metodos en que el modulador del receptor glucocorticoide es 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 profármaco Ademas mas 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

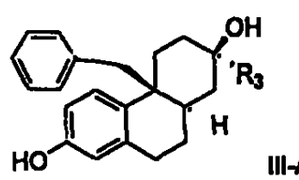
El presente invento proporciona tambien un procedimiento para preparar un compuesto de Formula III



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

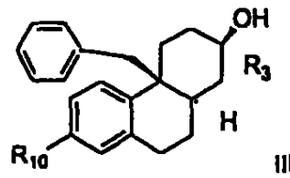
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III A



III-A

en el que R_3 es como se definio anteriormente con una base en un disolvente aprótico a una temperatura de la ambiental a 200°C y luego con un compuesto de Formula R_{10} X_1 en el que R_{10} es como se definio 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

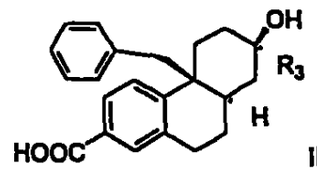
El presente invento proporciona tambien un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III



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

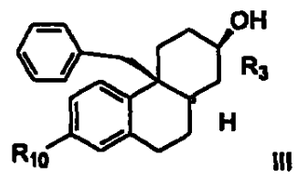


III-B

en el que R_3 es como se definió anteriormente con un reactivo de copulacion 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)

Ademas el presente invento proporciona un procedimiento para preparar

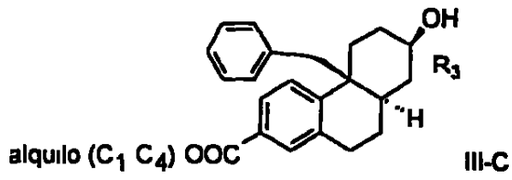
un compuesto de Formula III



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 $(C_0\ C_1)$

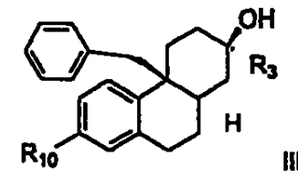
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III C



III-C

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

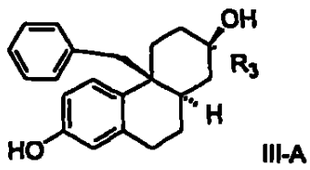
Ademas el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III



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

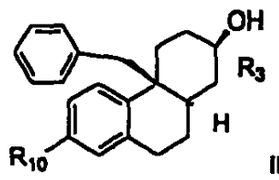
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III A



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 $NH(CH_3)_2$ 1 pirrolidinilo y NH_2 alquil $(C_0\ C_3)$ het en el que het es como se definio anteriormente a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental Más particularmente proporciona este procedimiento en el que el disolvente es tolueno

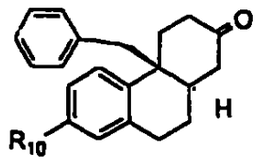
Además el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III



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

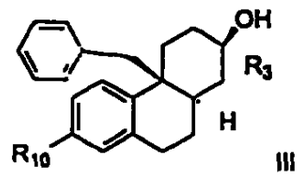
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Formula III D



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 definio anteriormente en un disolvente aprótico a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

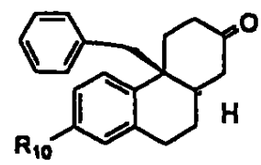
Ademas el presente invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Formula III



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

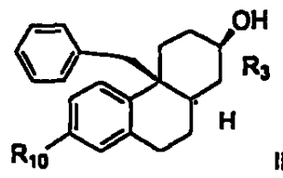
que comprende a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III D



III D

en el que R_{10} es como se definio 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 acido clorhidrico

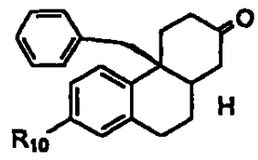
El presente invento proporciona tambien un procedimiento para preparar un compuesto de Formula III



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)

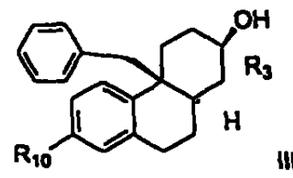
que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula III D



III-D

en el que R_{10} es como se definio 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 definio anteriormente en un disolvente aprotico a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

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

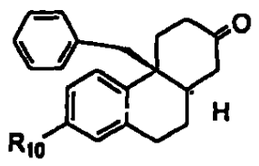


III

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 o 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



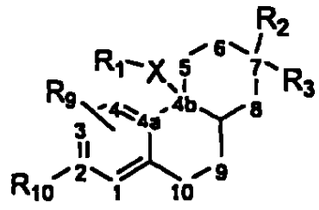
III D

en el que R_{10} es como se definio anteriormente con trimetilsilil $C^{=}_3$ 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 te : butilamonio o acido clorhidrico

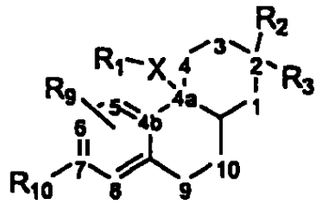
DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

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

En un modo de nombrar los compuestos del presente invento los a omos de carbono del anillo pueden ser numerados de la manera mostrada en la es ructura simplificada siguiente



Alternativamente en otro modo de nombrar los compuestos del presente invento los atomos 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 numero de átomos 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 atomos de carbono inclusive o metilo etilo propilo e isopropilo y todas las formas isomeras 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 atomos de carbono inclusive etinilo propinilo butinilo pentinilo y todas las formas isomeras y formas lineales y ramificadas de los mismos

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

El termino halo" incluye cloro bromo yodo y fluoro

El termino 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 termino "het" se refiere a un anillo heterociclico de 5 6 o 7 miembros saturado parcialmente saturado o insaturado y opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroatomos seleccionados del grupo que consiste en nitrogeno oxigeno y azufre e incluye cualquier grupo biciclico en el que cualquiera de los anillos

heterociclicos anteriores esta 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 parrafos siguientes se describen anillos ejemplares para las descripcio nes anulares genericas 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 1H 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 biciclicos ejemplares que consisten en combinacio nes 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 heteroatomos seleccionados independientemente entre nitrógeno azufre y oxigeno

Como se usa aqui con la expresión "animales mamiferos" 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 mamiferos aqui incluidos

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

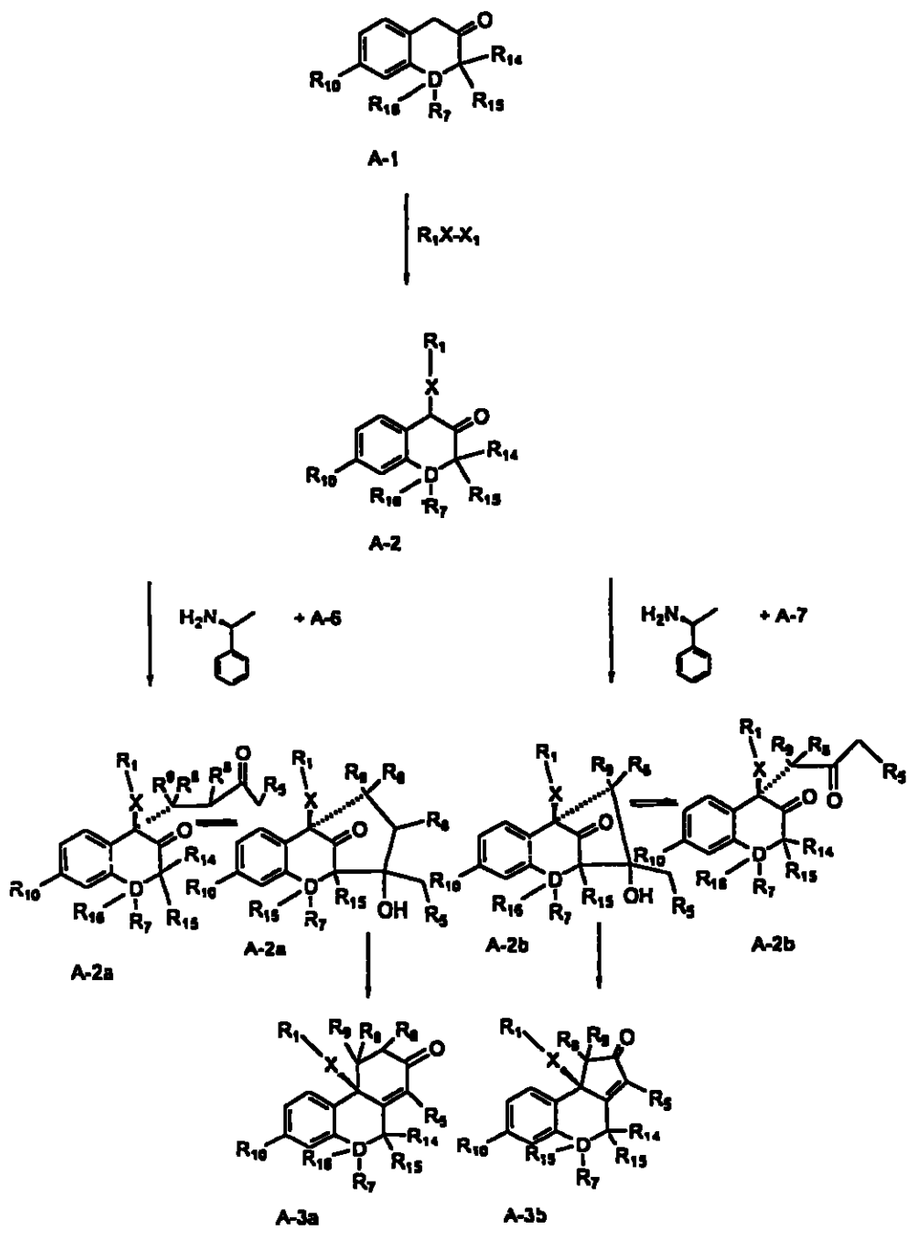
Por farmaceuticamente aceptable" se quiere significar que el vehiculo el agente diluyente el excipiente y/o la sal deben ser compatibles con los demas ingredientes de la formulación y no ser deletéreos para el receptor de ésta

El termino profarmaco" se refiere a compuestos que son precursores de farmacos que tras la administracion liberan el fármaco *in vivo* por medio de algun proceso quimico o fisiológico (por ejemplo un profarmaco 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 escision liberan el correspondiente ácido libre y los restos de los compuestos de Formula 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 atomos de carbono 1 metil 1 (alcanoiloxi) etilo que tiene de 5 a 10 atomos 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 atomos 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)

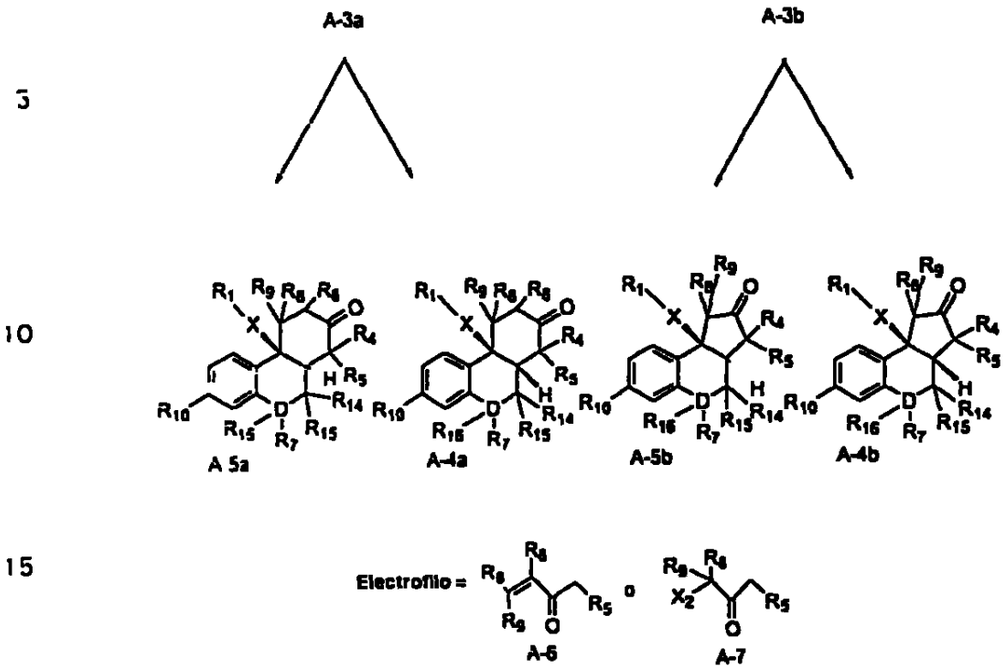
Los compuestos de Fórmula I del presente invento se preparan del modo descrito en los Esquemas Preparaciones y Ejemplos siguientes o se preparan mediante metodos análogos a los anteriores que son muy conocidos y facilmente asequibles a la luz de esta descripción por quien tiene una experiencia normal 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 rle 0 a 6 Sin embargo un experto en la tecnica entenderá que otras funciones aqui lescritas en las posiciones indicadas de los compuestos de Formula I tambien ; omprenden posibles sustituyentes para las posiciones análogas de las estructuras presentes en los Esquemas

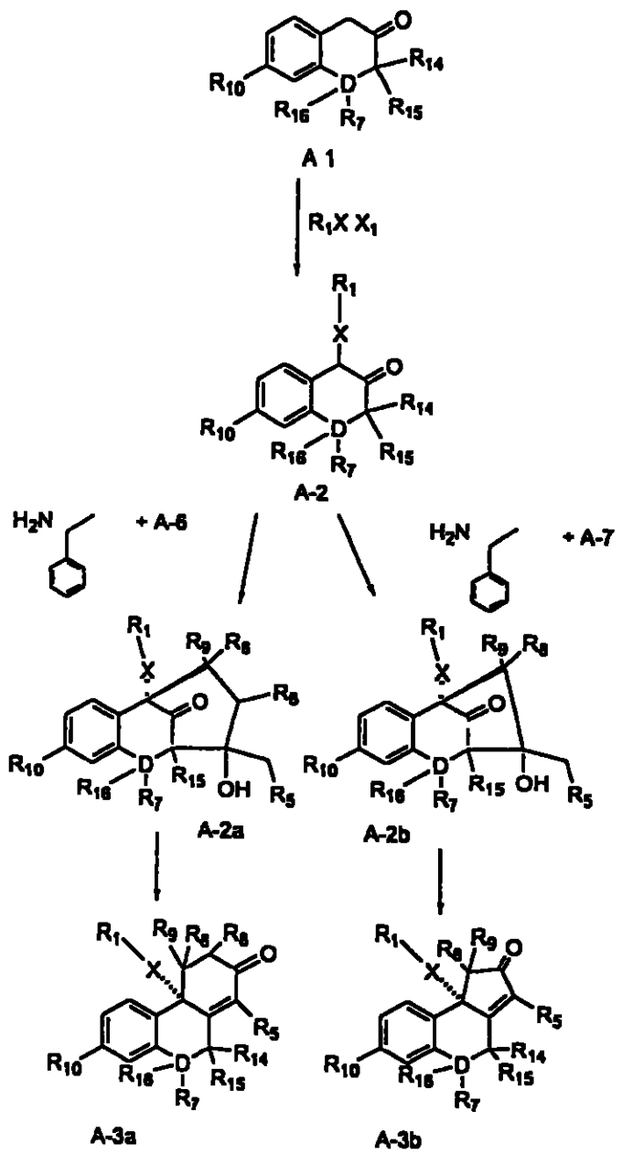
Esquema A 1



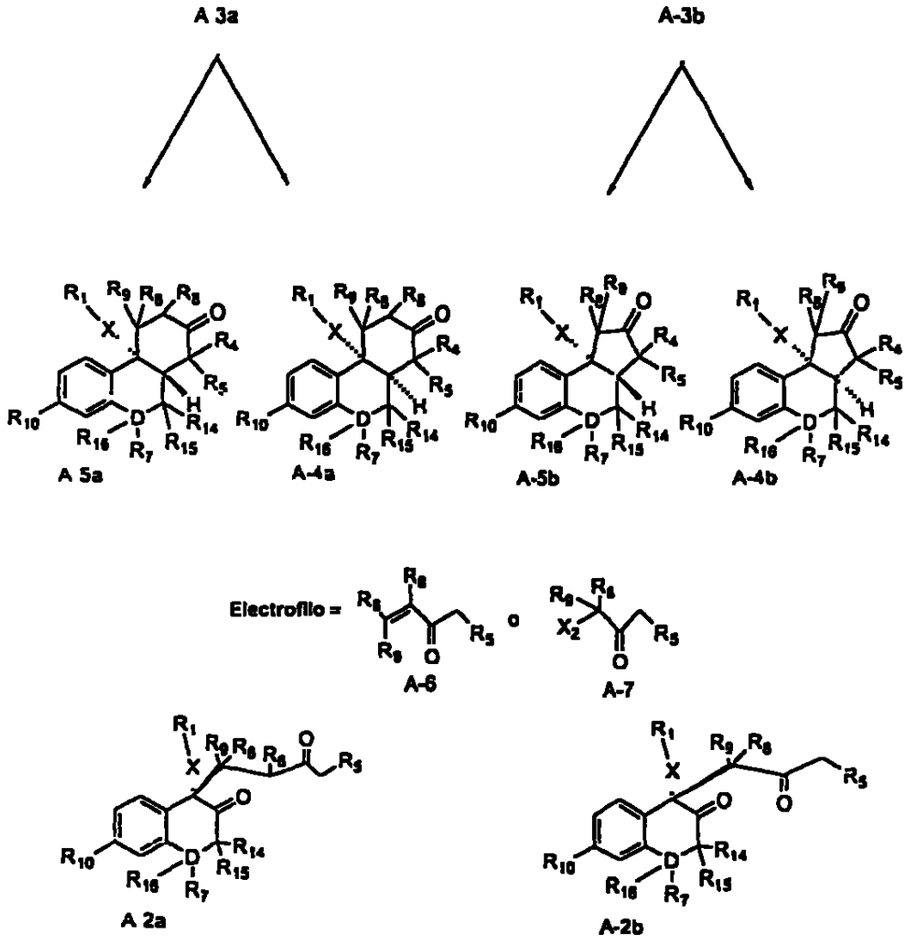
Esquema A 1 (continuación)



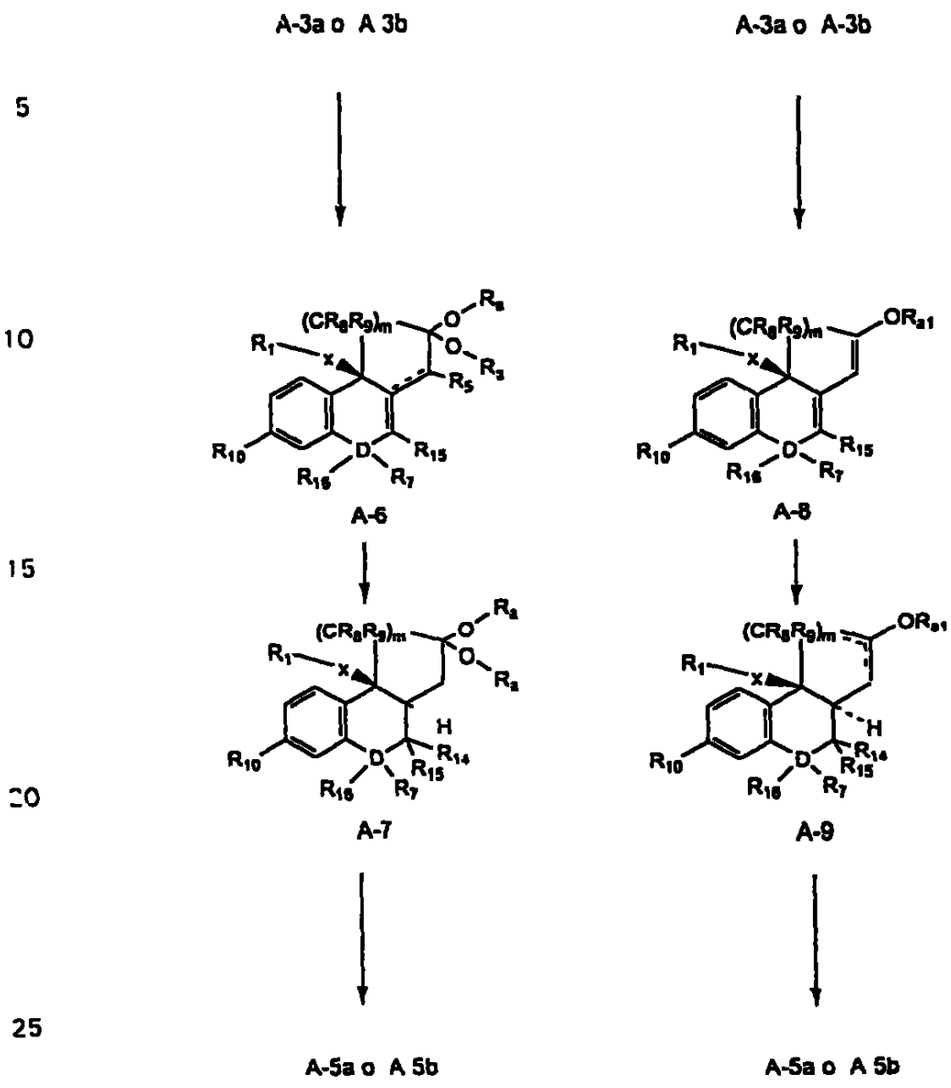
Esquema A 2



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 describio 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 alquilica (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 (vease 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 bencilicos o alilicos y preferiblemente son bromuros de alquilo o yoduros de alquilo

Alternativamente el compuesto de Fórmula A 1 es convertido en su anion con una base fuerte tal como hidruro sódico metóxido sodico diisopropilamiduro de litio bis(trimetilsilil)amiduro de litio bis(trimetilsilil)amiduro potásico t-butóxido potásico u otros en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida (DMF) o tetrahidrofurano (THF) Esta reaccion es llevada a cabo a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental dependiendo de la naturaleza de la base usada El anión esultante 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 acetico o ácido clorhidrico en un disolvente tal como tolueno benceno metanol o etanol El producto intermedio asi 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 (veanse P N Rylander en Hydrogenation Methods Academic Press New York EE UU 1 985 Herbert O House en Modern Synthetic Reactions Capitulo 1 paginas 1 45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capitulo 3 páginas 111 145) para obtener el compuesto de Formula A-2 Alternativamente el producto intermedio es hecho

reaccionar con un reactivo metálico reductor tal como un metal alcalino (grupo IA de la tabla periodica) o alcalinoterreo (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 Formula A 2

El compuesto de Fórmula A 2 es hecho reaccionar con (R) (+) α metilbencil amina (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 tipicamente un halogeno tal como bromuro (véase Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry Parte A Capitulo 5 6 para los ejemplos) en un disolvente aprotico tal como tolueno, para obtener los productos intermedios con sustitucion C2 S o C2 R de formula A 2a (que formaran un anillo de seis miembros) y de formula A 2b (que formaran 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 formulas 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 electrofilo 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 formula A-2a de los Esquemas A 1 y A 2 (que formaran 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 cromatografia liquida quiral de alta eficacia (HPLC quiral del ingles 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 eter bencílico o es como se describio en el Sumario anterior

Alternativamente los compuestos de Fórmula A-3a o A 3b se preparan a partir del compuesto de Formula 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 metanosulfonico 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 metodos bibliograficos como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edicion T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) o como los ilustracos en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorpo a ted (1 989) paginas 501 527

El compuesto de Fórmula A-3a o A 3b en que R_{10} es halógeno hidrógeno éter metilico o hidroxilo o es como se describio 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 Ed /ards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capitulo 3 paginas 1 .1 145) 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 variab'es son como se describieron en el Sumario anterior y los compuestos cis son 'os 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 metalico 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 Formula 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 hidrogeno eter metilico 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 acido p toluenosulfonico en un disolvente aprotico 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 oxigeno 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 edicion T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated 991) El producto intermedio cetálico es hidrogenado usando $Pd(OH)_2$ 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 Capitulo 1 paginas 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 Formula A 7 es luego hecho reaccionar con un acido 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 Formula A 5a del Esquema A 1 o el compuesto de Fórmula A 5b del Esquema A 1 en que R_{10} es

nalogeno hidrogeno eter metílico o hidroxilo o es como se describio en el Sumario anterior y las demas variables son como se definieron en el Sumario anterior Los estereoisomeros correspondientes de estos compuestos se preparan mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos

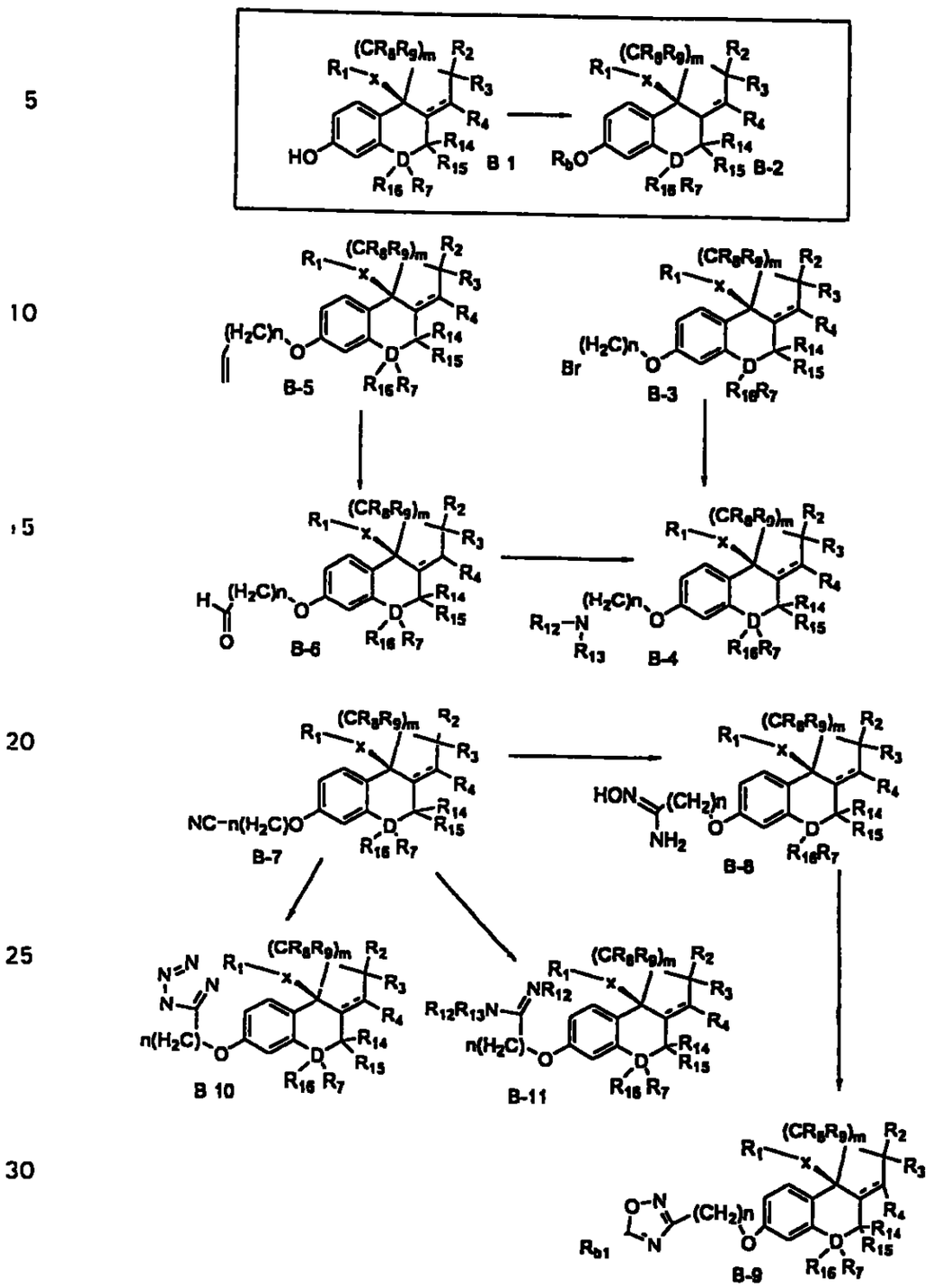
Alternativamente como se muestra en el Esquema A 3 por ejemplo el compuesto de Fórmula A 3a o A 3b del Esquema A 1 en que R_{10} es halógeno hidrogeno éter metilico o hidroxilo o es como se describio en el Sumario anterior es hecho reaccionar con ortoformiato de trietilo y ácido p toluenosulfonico en etanol o tolueno para formar un producto intermedio de éter enolico de Formula 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 enolico puede ser preparado mediante otros metodos bibliograficos tales como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edicion T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) El producto intermedio de eter enolico es luego hidrogenado usando Pd sobre $CaCO_3$ u otros reactivos tales como oxido de platino o rodio sobre óxido 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 paginas 1 45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capitulo 3 paginas 111 145) en una diversidad de disolventes que incluyen etanol metanol y THF a una presion 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 acido tal como HCl acuoso en un disolvente protico tal como etanol o es hecho reaccionar bajo otras condiciones bibliograficas tales como las descritas en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edicion T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991) 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_{10} es halógeno hidrógeno éter metilico o hidroxilo o es como se describio 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 analogos a los anteriormente descritos

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

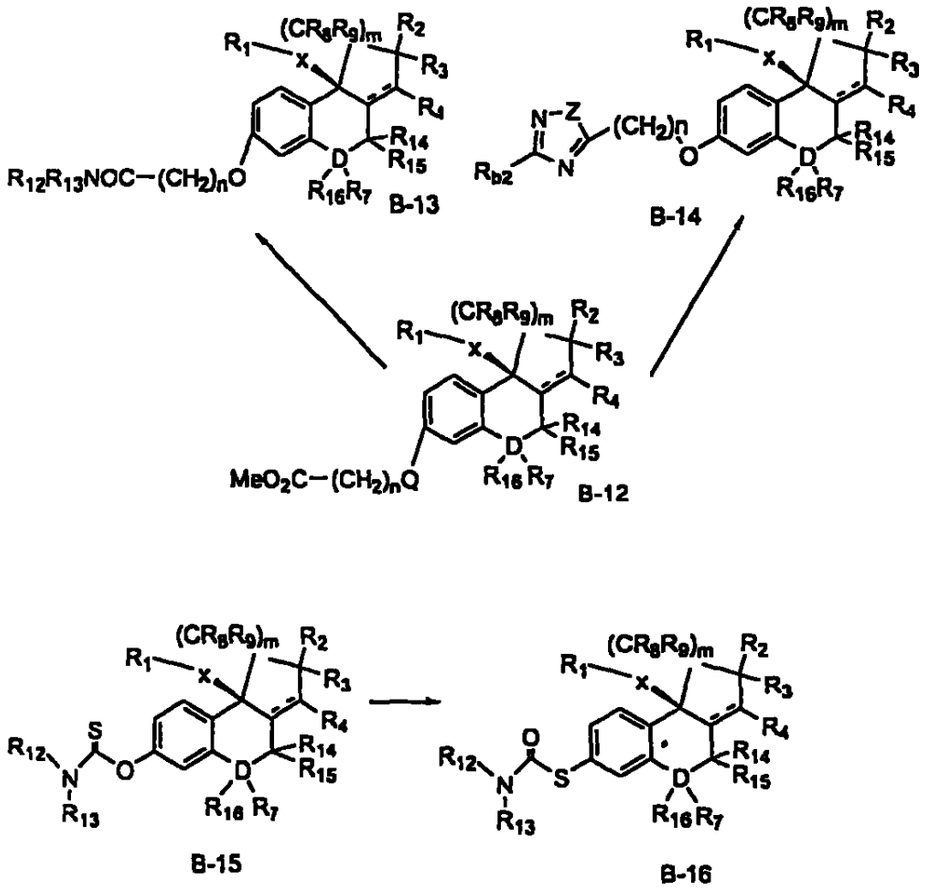
del Esquema A 1 es hidrogenado usando $Pd/BaSO_4$ en un disolvente tal como etanol a una presion de H_2 de 103 4 kPa a 1 379 0 kPa para obtener el compuesto de Formula A 5a del Esquema A 1 (que tiene un anillo de seis miembros) o el compuesto de Formula A 5b del Esquema A 1 (que tiene un anillo de cinco 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 Formula A 5a o A 5b se preparan a partir de los compuestos de Fórmula A 3a o A-3b respectivamente mediante otros metodos de reduccion 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 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 Formula $R_b X_1$ en que X_1 es un grupo lábil para obtener el compuesto de Formula 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 Formula $R_{12}R_{13}NC(O)Cl$ 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 Formula B 1 es hecho reaccionar con fosgeno o trifosgeno en un disolvente aprotico tal como tolueno y luego con una amina de Formula $R_{12}R_{13}NH$ Para obtener compuestos de Formula 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 Formula 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 sodico 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 Formula $R_{12}R_{13}NH$ 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 Formula 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 Formula B 6 en que n es por ejemplo de uno a seis

Alternativamente el compuesto de Formula B 5 es hecho reaccionar con ozono sofocandose la reaccion con sulfito de dimetilo trifenilfosfina u otro reactivo conocido para obtener el compuesto de Formula B 6 Alternativamente el compuesto de Formula B 6 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula B 5 mediante los metodos ilustrados en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989) paginas 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 aminacion reductora se lleva típicamente a cabo con un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sodico preferiblemente en un pH de entre 6 y 8 La reacción se lleva normalmente a cabo en un disolvente protico 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 Publicacion 31 5 595 98 1 990) Otras condiciones implican el uso de isopropoxido de titanio y cianoborohidruro sódico (R J Mattson et al J Org Chem 1 990 55 2 552 4) o implican la formacion de la imina bajo condiciones deshidratantes seguida de reduccion (Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publisher Incorporated (1 989) paginas 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 protico 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 Formula 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 aprotico 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 Formula 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 ebullicion para obtener el compuesto de Formula 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 aprotico 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 Formula B 10 haciendo reaccionar el anterior compuesto de Formula B 7 con NaN_3 y trietilamina o cloruro amonico en un disolvente aprótico tal como DMF a temperaturas elevadas

El compuesto de Formula 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 Formula 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) (vease Tetrahedron Lett 1 993 Volumen 34 Publicación 40 6 395 98)

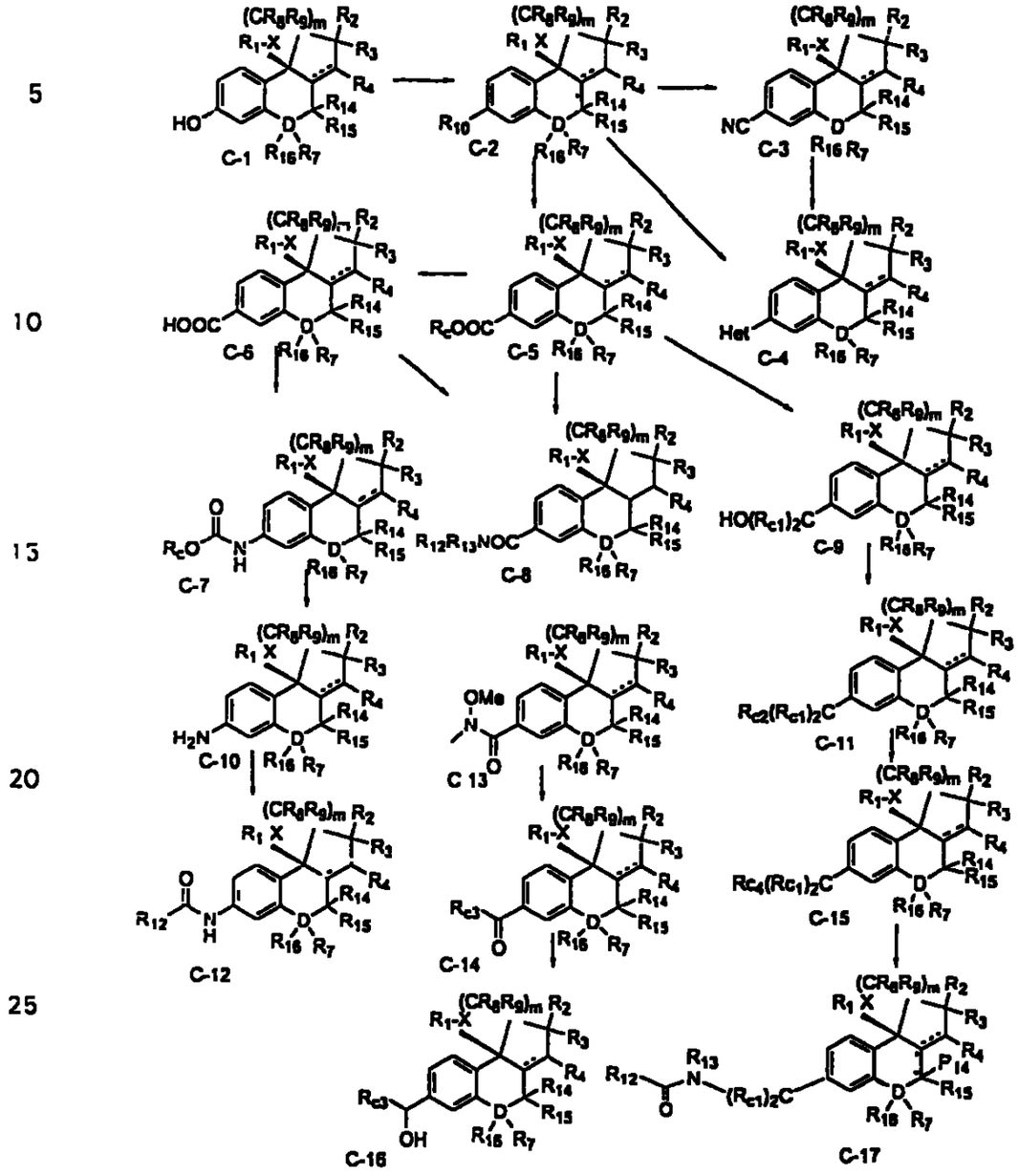
El compuesto de Formula B 12 en que n es por ejemplo de uno a seis (preparado mediante los procedimientos para el compuesto de Fórmula B 2) es hecho reaccionar con una amina o su sal y $Al(Me)_3$ en un disolvente aprótico tal como diclorometano para obtener el compuesto de Fórmula B 13 en que n es por 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 metodos 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 copulacion tal como DCC o EDCI para obtener el anterior compuesto de Fórmula B 13 [como se ilustra en Comprehen sive 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 Formula 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 Formula 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 protico tal como MeOH y con nitrato de aminoguanidina

El compuesto de Formula 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 aprotico tal como tolueno y es hecho refluir para obtener el compuesto de Formula 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 Formula B 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 sulfonilación tal como anhidrido trifluorometilsulfonico 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 Formula C 2 en que R_{10} es $OS(O)_2CF_3$ A lo largo de este esquema las demas variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente los anteriores compuestos de Formula C 2 se preparan a partir del compuesto de Formula C 1 mediante otros métodos de fluoroalquilsulfonilacion 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 posicion 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 etrakis(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 Formula C 4 en que por ejemplo Het es tetrazolilo el compuesto de Fórmula C 3 es hecho reaccionar con oxido de dibutilestaño (Bu_2SnO) y trimetilsililazida ($TMSN_3$) en tolueno a una temperatura de la ambiental a la de reflujo Alternativamente los compuestos de Formula C 4 en que por ejemplo Het es tetrazolilo se preparan a partir del compuesto de Fórmula C 3 mediante otros metodos 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 Formula 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 Formula 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 ester de Formula 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 acido de Formula C 6

Se agita una disolucion del compuesto de Formula 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 aprotico tal como diclorometano o DMF a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiental para obtener la amida de Formula C 8 en que R_{12} y R_{13} son como se definieron en el Sumario anterior Ademas los compuestos de Fórmula C 8 pueden prepararse a partir del compuesto de Fórmula C-6 mediante otros metodos de copulación divulgados tales como los descritos en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) paginas 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 hidrogeno y R_{13} es propilimidazol 1 ilo y son adicionalmente

definidos en el Sumario anterior

El éster de Fórmula C 5 es hecho reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro sodico 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 Formula 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 organico tal como THF o tolueno a una temperatura de 78°C a la temperatura ambiental

El carbamato de Formula C-7 en que R_c es por ejemplo t butilo es hecho reaccionar con un acido tal como acido 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 bibliograficos 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 Formula 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 acidos tal diisopropiletilamina en un disolvente organico 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 acidos 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 acidos 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 Formula 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 DMAPI 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 Formula 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 sodica 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

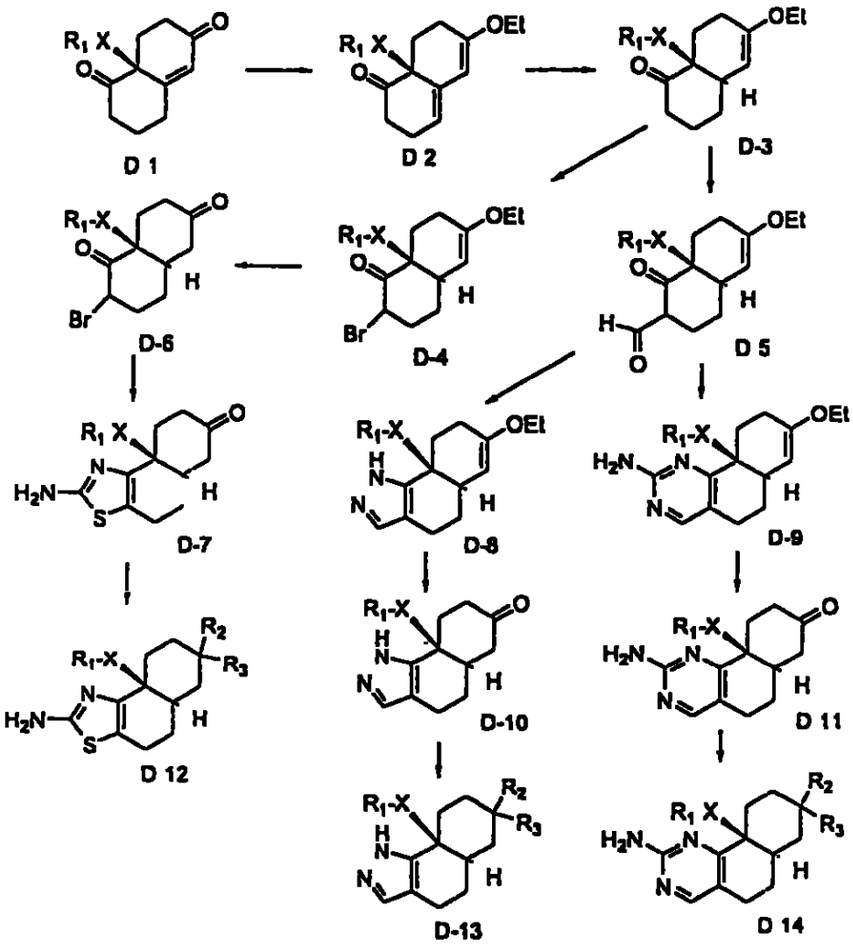
El aldehido de Formula C 14 en que R_{c3} es hidrogeno o la cetona de Formula C 14 en que R_{c3} es alquilo se trata con un agente reductor tal como borohidruro sodico o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico tal como metanol THF o hexano dependiendo de la naturaleza del agente reductor 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 Formula 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

~~1075~~ 1077

127

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 06 (1 952) Org Syn Coll volumen V pagina 486 y S Ramachandran y M S Newman Org Syn 41 38 (1 961) Se hace reaccionar con ortoformiato de trietilo acido p toluenosulfonico y etanol en tolueno para obtener el éter dienólico de Formula 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 diisopropila miduro de litio (preparado a partir de diisopropilamina y n butil litio) y N bromosucci nimida en THF para obtener el compuesto bromado de Fórmula D 4 El compuesto de Formula D 3 es hecho reaccionar con formiato de etilo en THF y t butóxido potasico para obtener el carboxaldehido de Fórmula D 5

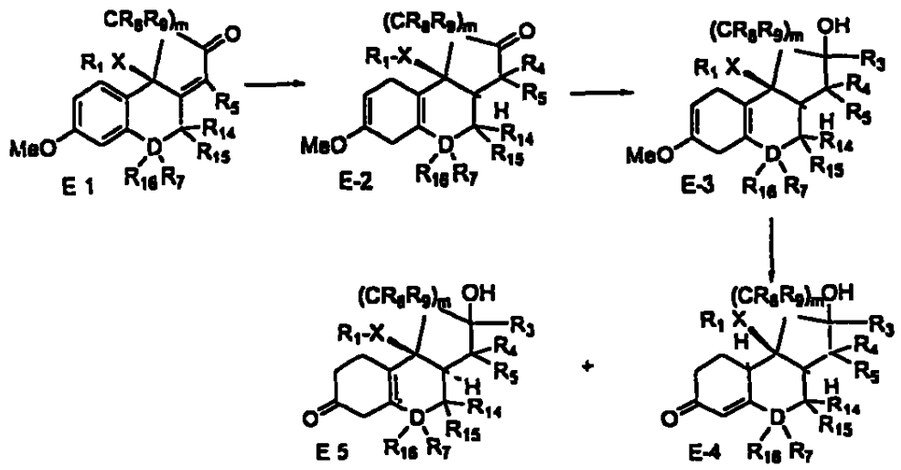
El compuesto de Formula D 4 es hidrolizado con un ácido acuoso tal como acido sulfurico para obtener el compuesto de Fórmula D 6 Asimismo una vez que se han obtenido los compuestos de Fórmulas D 8 y D 9 del modo descrito mas adelante son hidrolizados con acido acuoso para obtener los compuestos ce Formulas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

Se hace reaccionar el compuesto de Fórmula D 6 con tiourea en acetonitri o y luego se calienta a reflujo para obtener el compuesto de tiazol con sustitucion aminica de Fórmula D 7 El carboxaldehido de Fórmula D 5 es hecho reaccionar con hidrazina en etanol/agua para obtener el compuesto pirazólico de Fórmula D 8 El carboxaldehido de Fórmula D 5 es hecho reaccionar con una disolución de sod o metalico 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 compues o organometálico R_3 metal tal como R_3Li, R_3MgBr o R_3MgCl (por ejemplo, litio 2 cloroetino) en un disolvente aprotico 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 adicionalmen e definidos en el Sumario anterior Asimismo los compuestos de Formulas D 13 y D 14 se obtienen mediante procedimientos análogos a partir de los compuestos ce

Formulas D 10 y D 11 respectivamente

Esquema E



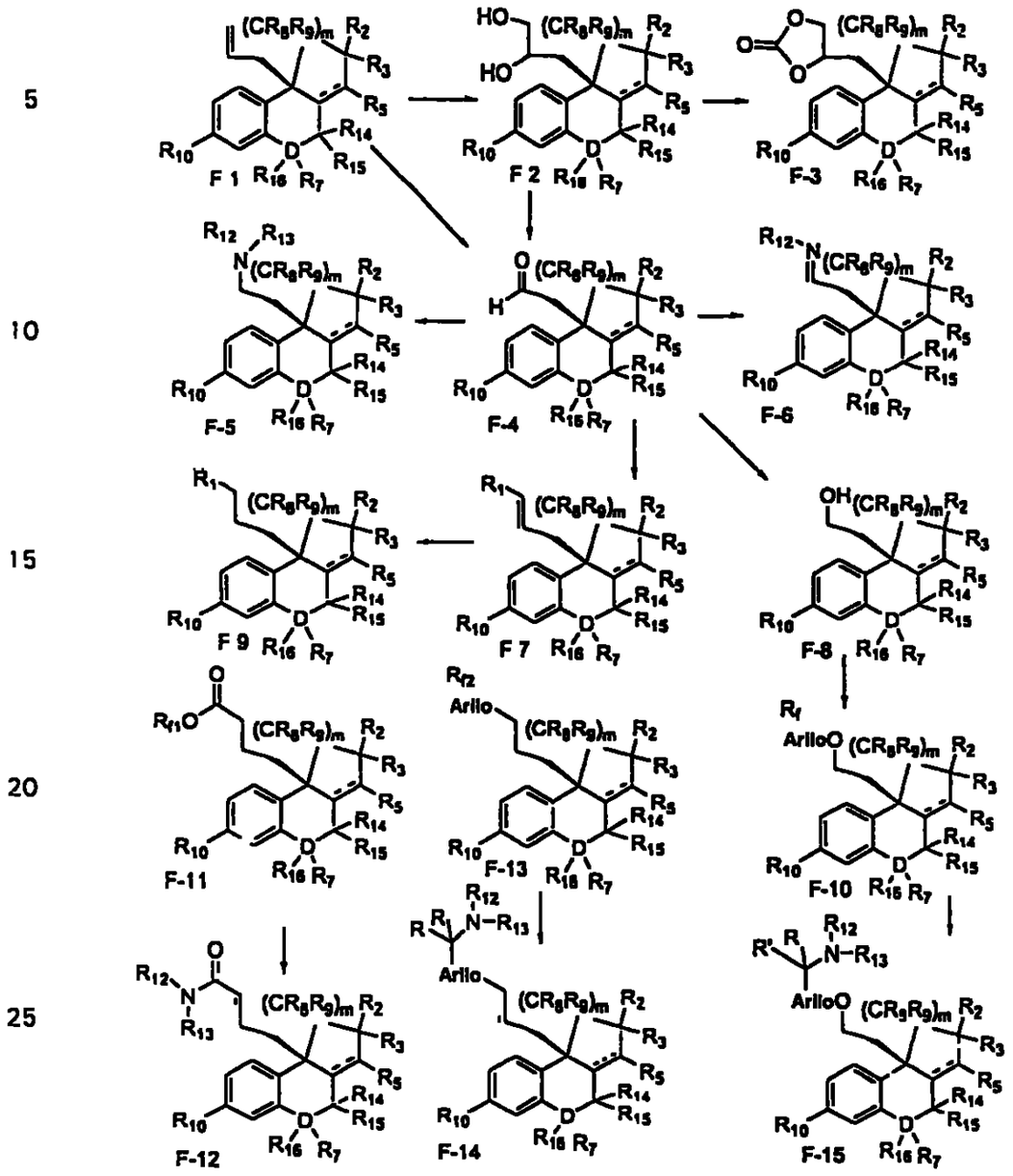
Esquema E

El compuesto de Formula E 1 [que es el mismo que el compuesto de Formula A 3a (vease el Esquema A) en que R_{10} es metoxilo y las demas 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 aprotico 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 Formula E 3 es tratado con un ácido acuoso tal como HCl acido acetico o ácido oxalico 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 Ademas los compuestos de Formulas E 4 y E 5 pueden prepararse mediante otros métodos bibliográficos como los descritos en Protecting Groups in Organic Synthesis segunda edicion T W Green y P G M Wuts John Wiley and Sons Incorporated (1 991)

Esquema F



Esquema F

El compuesto de Formula 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 tetroxido 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 diolico de Formula 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 carbonilacion 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 Formula 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 oxidacion 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 aldehido 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 aldehido de Fórmula F 4 en que las

variables son como se describieron en el Sumario anterior

El aldehido de Formula 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 sodico [$NaBH(OAc)_3$] 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 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 Formula 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 olefinacion tal como $PO(OR_1)_2CH_2R_1$ es tratado con una base tal como diisopropilamiduro de litio (LDA del ingles lithium diisopropylamide) o n butil litio y es hecho reaccionar con el aldehido 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 aldehido 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 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 diethylazodicar boxylate) y una triarilfosfina tal como trifenilfosfina (PPh_3) en un disolvente tal como cloruro de metileno para obtener el compuesto de Formula F 10 en que R_f es formilo los otros sustituyentes aromáticos son como se describieron en el Sumario anterior y las demas variables son como se definieron en el Sumario anterior Alternativamente se preparan compuestos de Fórmula F 10 haciendo reaccionar el compuesto de Formula 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 olefinacion 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 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 metodos 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 Formula F 13 en que R_{f2} es COOH y las demás variables son como se describieron en el Sumario anterior

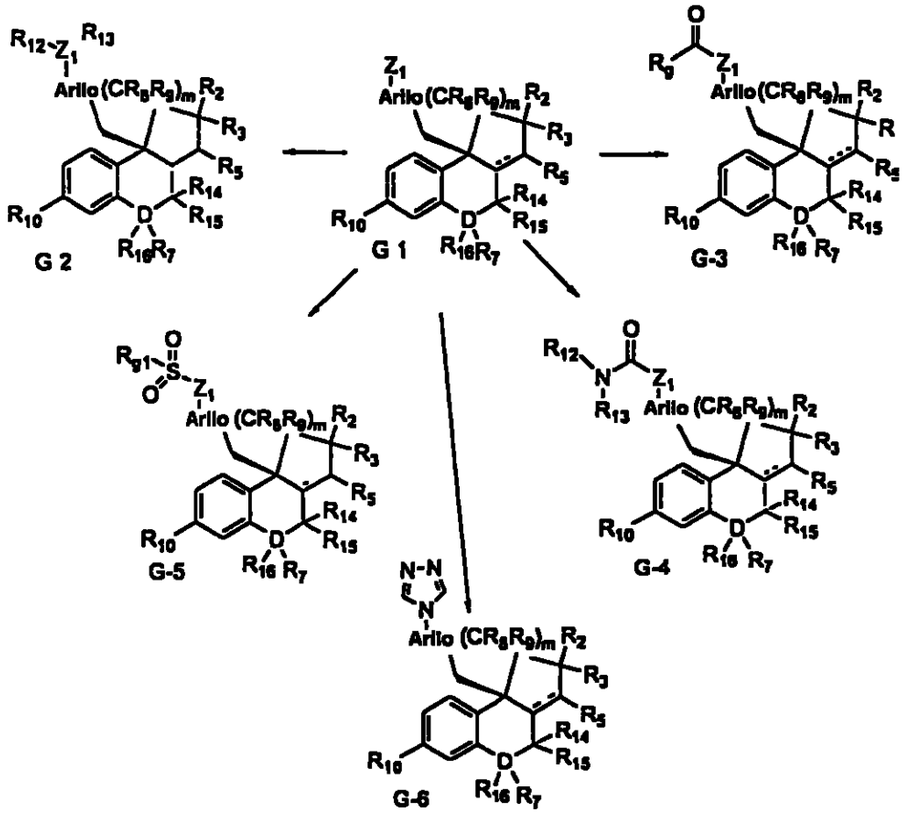
El compuesto de Fórmula F 13 en que R_{f2} es COOH es tratado con un reactivo de copulación tal como 1 (3-dimetilaminopropil) 3 etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) con o sin un catalizador tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP) y una amina ($R_{12}R_{13}NH$ 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 copulacion divulgados algunos de los cuales son descritos en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) paginas 972 988

El compuesto de Formula 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 Formula 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 sodico [$NaBH(OAc)_3$] o cianoborohidruro sodico ($NaCNBH_3$) 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 Formula F 13 en que R_{f2} es por ejemplo, $CH_2OTBDMS$ es preparado a partir del aldehido de Fórmula F 4 mediante una copulacion de Wittig como se describio 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 Formula 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 Formula F 10 en que R_f es CHO y las demas 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

Esquema G



Esquema G

El compuesto de Formula 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 aldehido 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 demas 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 metodos de aminación reductora conocidos en la técnica tales como los descritos para preparar el compuesto de Formula B 4 en el Esquema B anterior

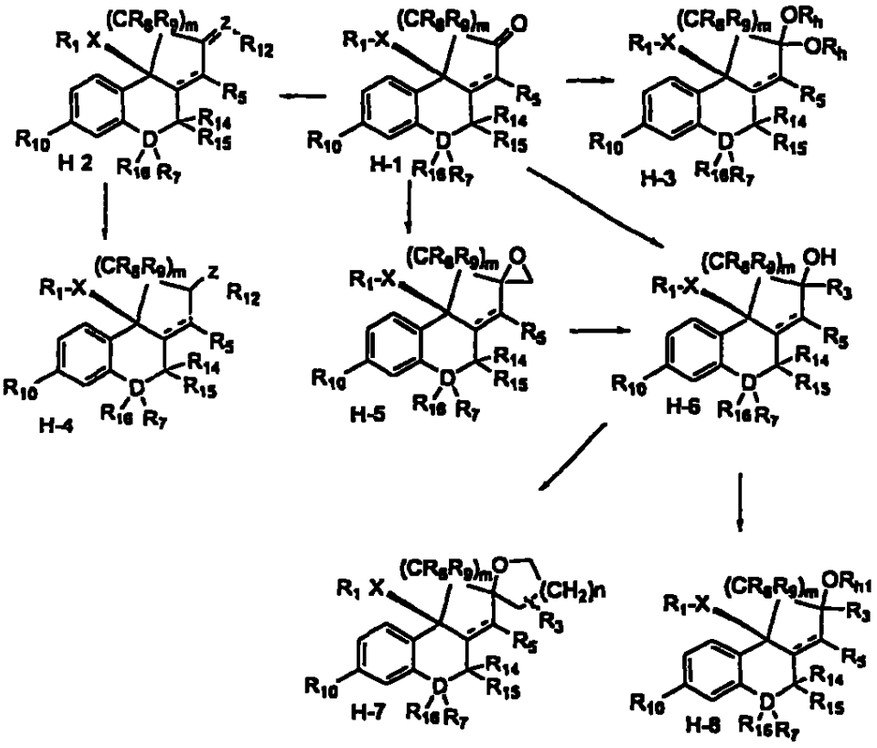
El compuesto de Fórmula G 1 en que Z_1 es NH_2 u OH es hecho reaccionar con un reactivo de copulación tal como 1 3 dimetilaminopropil 3 etilcarbodiimida (EDC) o diciclohexilcarbodiimida (DCC) e hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) y una base tal como 4 dimetilaminopiridina (DMAP) o trietilamina en un disolvente 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 Formula G 1 mediante una acilacion estándar tal como tratar el compuesto de Fórmula G 1 con una base tal como piridina y un haluro de acilo o un anhidrido de ácido en un disolvente aprotico para obtener el compuesto de Formula G 3

El compuesto de Formula 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 aprotico y una amina para obtener el compuesto de Formula 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 aprotico 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 Formula 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 Formula 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 sodico (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 Formula 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 Formula 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 toluenosulfonico en un disolvente aprotico 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 oxigeno forman por ejemplo 1 3 dioxolano y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Formula 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 Formula H 4 en que Z es CH R_{12} es por ejemplo alquilo y las demas 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 acido clorhidrico 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 Formula H 4 se obtiene a partir del compuesto de Fórmula H 2 mediante otros procedimientos de hidrogenacion que son conocidos y estan disponibles en la tecnica

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) paginas 468 470

El compuesto de Formula 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 aprotico tal como THF a baja temperatura para obtener el compuesto de Formula H 6 en que R_3 es alquinilo o alquilo y las demas variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Formula 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 bibliografia 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 aprotico 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 Formula 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

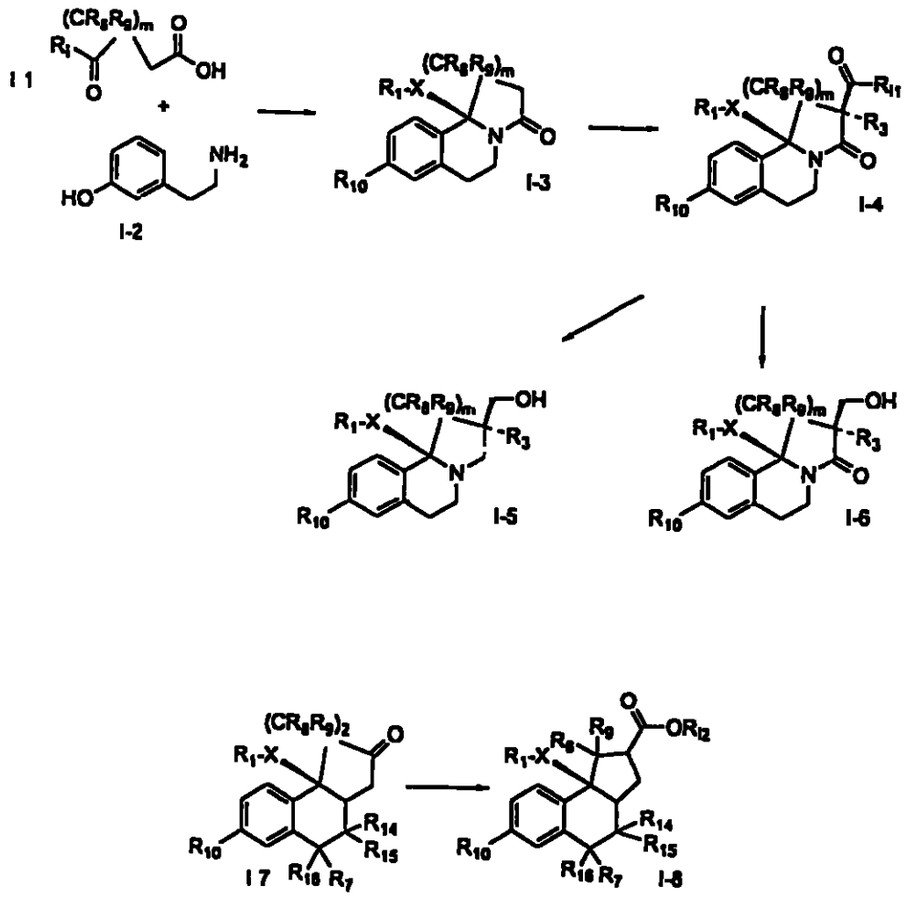
El compuesto de Fórmula H 6 en que R_3 es alquinilo y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con H_2 y Pd/C o PtO_2 para obtener el correspondiente producto alquílico saturado El compuesto de Formula H 6 en que R_3 es alquinilo y las demás variables son 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 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 capitulos 1 y 2

El compuesto de Formula 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 acido 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 o 2 y las demas 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 demas 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 Formula H-7 en que n es 1 o 2 y las demás variables son como se definieron en el Sumario anterior

El compuesto de Formula 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 Formula 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 aprotico 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) paginas 271 274 El compuesto de Formula 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) paginas 215 219 El compuesto de Formula I 1 y el compuesto de Formula I 2 (que es comercialmente asequible) (o una sal del compuesto de Formula 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 demás 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 anterior que está en un disolvente tal como DMF es hecho reaccionar con una base tal como t butoxido 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 Formula I 3 en que R_{10} es por ejemplo O bencilo

El compuesto de Formula 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 Formula 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 mas adelante en el que, por ejemplo R_{10} es O bencilo o O metilo R_3 es propilo y las demas 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 mas 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 demas variables son como se definieron en el Sumario anterior

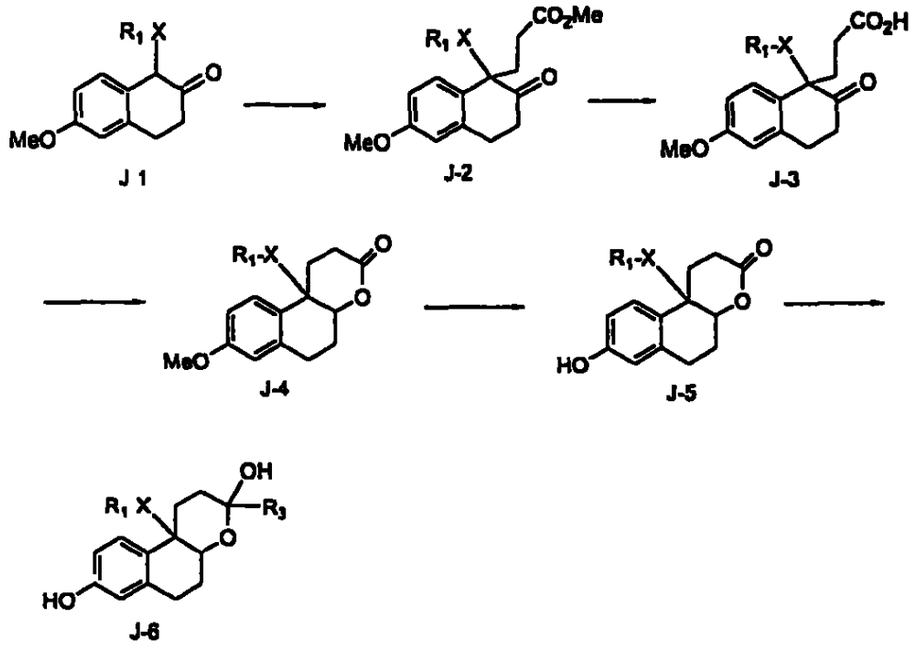
El compuesto de Formula I 4 en que por ejemplo R_{10} es O bencilo R_3 es propilo R_{11} es metoxilo y las demas variables son como se definieron en el Sumario anterior es hecho reaccionar con un agente reductor tal como borohidruro de litio ($LiBH_4$) en un disolvente tal como THF a una temperatura 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 ácico catalitico tal como ácido sulfurico, a una temperatura de 0°C a la temperatura ce 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 (vease el Esquema A para su preparacion) 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 Formula A 2 a partir del compuesto de Formula A 1

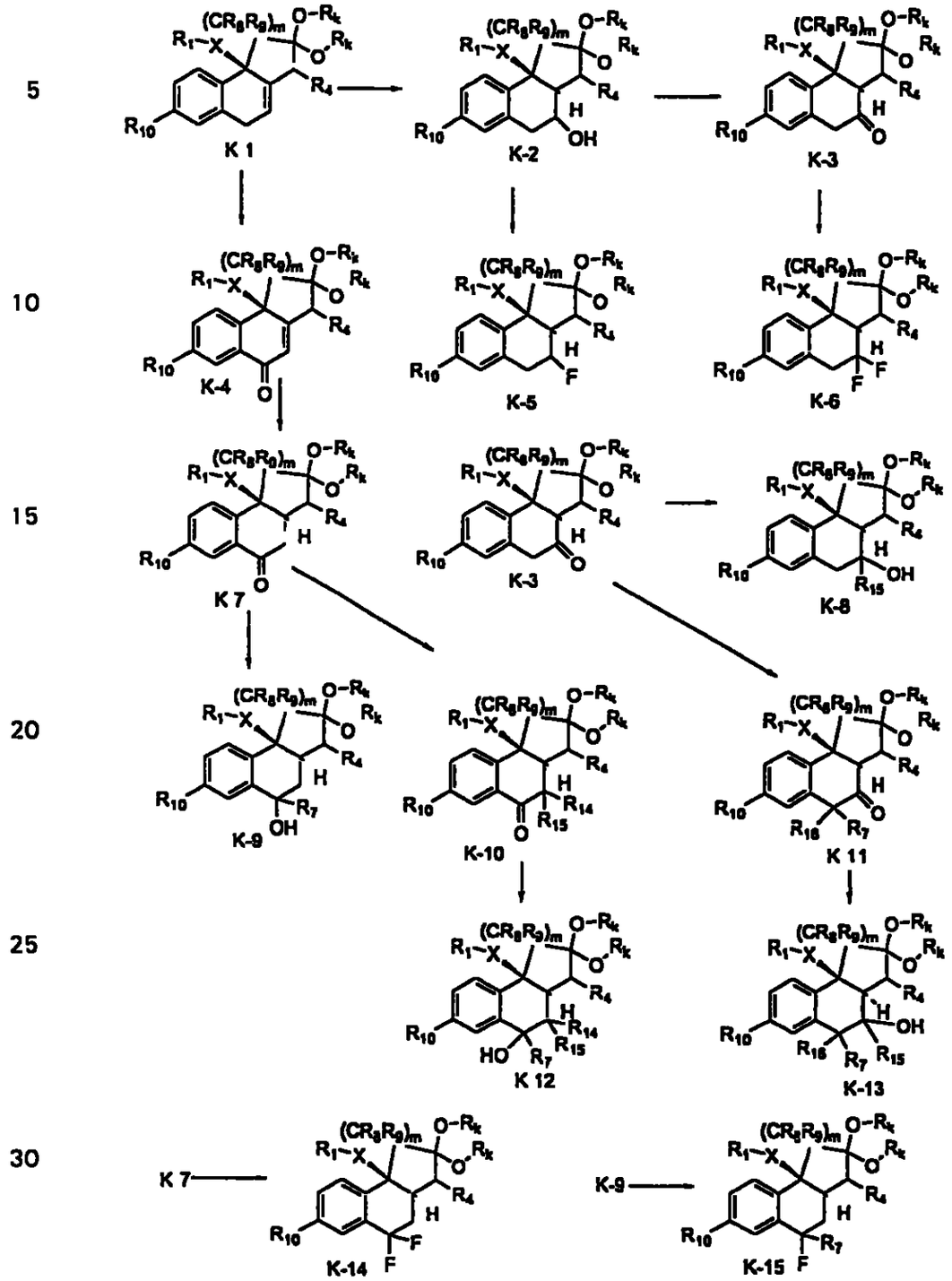
El compuesto de Formula J 2 cuyas variables corresponden a las del Sumario anterior es hecho reaccionar con una base tal como carbonato sódico en un disolvente prótico o una mezcla de disolventes proticos tal como metanol/agua a 90°C para obtener el compuesto de Fórmula J 3 cuyas variables corresponden 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 edicion 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 Formula 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 Formula 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 Formula K 1 (preparado del modo descrito en el Esquema A 3) en el que R_{10} es halogeno hidrógeno, carboxilato éter metílico o eter 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 hidroboracion 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 peroxido de hidrógeno e hidróxido sodico acuoso a una temperatura de 0°C a 60°C para obtener el compuesto de Formula K 2 Alternativa mente el compuesto de Formula K 2 se prepara a partir del compuesto de Formula 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 eter metilico o éter bencílico o es como se describió en el Sumar o 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 ce dietilaminoazufre (DAST del ingles 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 Formula K 5 se prepara a partir del compuesto ce Formula K 2 mediante otros métodos de halogenación conocidos en la técnica corro 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 eter metilico o eter bencilico o es como se describio 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 Formula K 3 se prepara a partir del compuesto de Formula 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) paginas 604 614

El compuesto de Fórmula K 3 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter 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 ciclico 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 metodos de halogenación conocidos en la técnica como se ejemplifica en Com prehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) paginas 353 363

El compuesto de Formula K-1 en que R_{10} es halogeno hidrógeno carboxilato eter 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 ciclico 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 tecnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation, R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989), paginas 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 ciclico y todas las demas variables son como se describieron en el Sumario anterior es reducido usando $Pd(OH)_2$ sobre carbono u otros reactivos tales como oxido de platirio 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 Capitulo 1 páginas 1 45 y John Fried y John A Edwards en Organic Reactions in Steroid Chemistry Capitulo 3 páginas 111 145) bajo una presion de H_2 de 103 4 a 6 894 8 kPa en un disolvente tal como tolueno t butil metil eter o etanol a una temperatura de 0°C a 60°C dependiendo de la naturaleza del disolvente utilizado para obtener el compuesto de Formula K 7

El compuesto de Fórmula K-7 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato éter metílico o eter bencilico o es como se describio 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 sodico 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 Formula K 9 en que R_7 es hidrógeno Alternativamente el compuesto de Fórmula K 9 se prepara a partir del compuesto de Formula K 4 mediante otros metodos de reduccion 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 Formula K-7 en que R_{10} es halógeno hidrogeno carboxilato éter metilico 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 ciclico 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 dietilico 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 hidrogeno carboxilato eter metílico o éter bencilico o es como se describio 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 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 Formula K 8 en que R_{15} es hidrógeno Alternativamente el compuesto de Formula K 8 se prepara a partir del compuesto de Formula K 3 mediante otros métodos de reduccion 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 3 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato éter metilico 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 ciclico y todas las demas 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 aprotico tal como THF o eter dietilico 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 Formula K 8 en que R_{15} es por ejemplo alquilo

El compuesto de Formula K 7 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter metilico 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 ciclico 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 labil (vease Francis A Carey en Advanced Organic Chemistry Parte A Capitulo 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 Formula K 3 en que R_{10} es halogeno hidrógeno carboxilato eter metilico 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 ciclico y todas las demas variables son como se definieron en el Sumario anterior es convertido en su anión con una base tal como hidruro sódico metoxido sodico 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 reaccion se trata con un agente alquilante de Formula 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 Formula K 11 en que R_7 y R_{16} son por ejemplo alquilo o hidrógeno o mezclas de estos

El compuesto de Formula K-10 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter metílico o eter 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 demas 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 Formula 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 Formula K 10 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato éter metilico 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 ciclico 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 aprotico, 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 Formula K 11 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter metilico 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

hidrogeno Alternativamente el compuesto de Fórmula K 13 se prepara a partir del compuesto de Formula K 11 mediante otros métodos de reduccion 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 11 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter metilico 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 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 eter 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 Formula K 7 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter metilico o eter 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 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 Formula K 14 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K 7 mediante otros métodos de halogenacion conocidos en la técnica como se ejemplifica en Comprehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) paginas 353 363

El compuesto de Fórmula K 9 en que R_{10} es halógeno hidrógeno carboxilato eter 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 ciclico y todas las demas 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 Formula K 15 Alternativamente el compuesto de Fórmula K 15 se prepara a partir del compuesto de Fórmula K-9 mediante otros

métodos de halogenacion conocidos en la tecnica como se ejemplifica en Com prehensive Organic Transformation R C Larock VCH Publishers Incorporated (1 989) paginas 353 363

Algunos de los metodos de preparación utiles para preparar los compuestos aqui descritos pueden requerir la proteccion 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 proteccion variará dependiendo de la naturaleza de la funcion 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 metodos de protección/desprotección esta también dentro de la experiencia en la tecnica Para una descripción general de grupos protectores y su uso véase T W Green Protecting Croups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons New Yo k EE UU 1 991

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcacos que son identicos 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 masico 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 oxigeno 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 farmaceuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profarmacos que contienen los susodichos isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento Algunos compuestos isotopicamente 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 mas 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 Fórmula 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 isotopicamente marcado por un reactivo isotopicamente marcado y fácilmente asequible

Cualesquiera de los compuestos y profármacos del presente invento pueden ser sintetizados en forma de sales farmaceuticamente aceptables para incorporación a diversas composiciones farmacéuticas Como se usa aqui las sales farmacéutica mente aceptables incluyen pero no se limitan a las sales hidrocloricas hidrobromi cas hidroyodicas hidrofluóricas sulfuricas sulfonicas citricas canfóricas maleicas aceticas lácticas nicotinicas nitricas succínicas fosfóricas malonicas málicas salicilicas fenilaceticas esteáricas palmíticas piridínicas, amónicas piperazinicas dietilaminicas nicotinamidicas formicas, fumáricas ureicas sodicas potasicas calcicas magnésicas zincicas liticas cinámicas metilamínicas metanosulfónicas picricas p toluenosulfónicas naftalenosulfónicas tartáricas trietilamínicas dimetilaminicas y tris(hidroximetil)aminometánicas Sales farmacéuticamente aceptables adicionales serán evidentes para quien tiene una experiencia normal en la tecnica 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 metodos 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 estandares Asimismo la sal hidrocloruro se prepara haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto de Fórmula I con ácido clorhidrico bajo condiciones estandares 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

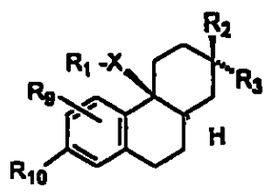
Ademas cuando los compuestos y profármacos del presente invento forman hidratos o solvatos estos están también dentro del alcance del presente invento

Los compuestos y profármacos del presente invento también incluyen

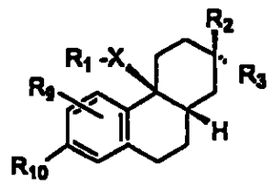
racematos estereoisomeros y mezclas de estos compuestos incluyendo compuestos isotopicamente marcados y radiomarcados Dichos isomeros pueden aislarse mediante tecnicas de resolución estándares incluyendo cristalización fraccionada y cromatografía quiral en columna

Por ejemplo los compuestos del presente invento tienen átomos de carbono asimetricos y por lo tanto son enantiómeros o diastereoisomeros 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 fisico/quimicas 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 diastereoisomeros y convirtiendo (por ejemplo hidrolizando) los diastereoisomeros 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

Ademas los compuestos y profármacos del presente invento pueden existir en diversas formas tautomeras 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 proteinas 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 demás órganos y tejidos A este respecto se usan moduladores del GR para el tratamiento de enfermedades asociadas con un exceso o un deficit de glucocorticoi des en el organismo Como tales pueden usarse para tratar lo siguiente obesidad diabetes enfermedad cardiovascular hipertension síndrome X depresion ansiedad glaucoma virus de la inmunodeficiencia humana (HIV del inglés human immunodefi ciency virus) o sindrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) neurodegeneracion (por ejemplo enfermedad de Alzheimer y sindrome de Parkinson) potenciacion cognitiva sindrome de Cushing enfermedad de Addison osteoporosis debilidad enfermedades inflamatorias (tales como osteoartritis artritis reumatoide asma y rinitis) ensayos de funcion suprarrenal infeccion virica inmunodeficiencia inmunomodulación enfermedades autoinmunes alergias cicatrización de heridas comportamiento compulsivo resistencia a multifármacos adiccion sicosis anorexia caquexia sindrome de estres postraumático fractura osea posquirurgica catabolismo medico y prevención de debilidad muscular

Los compuestos del presente invento isomeros profármacos y sales farmaceuticamente aceptables de los mismos son utiles para inducir una perdida de peso en animales mamiferos que necesitan o desean perder peso Aunque no se pretende limitar el presente invento a un mecanismo de acción especifico 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 disminucion de la ingesta alimentaria y estimula cion de la tasa metabolica en el tejido periférico aumentando por ello el gasto energético Ademas los compuestos del presente invento, isómeros, profarmacos 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 mamiferos 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 farmaceuticamente aceptables de los mismos pueden ser utiles para aumentar el depósito 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 mas adelante

Los expertos en la tecnica entenderán que aunque los compuestos isomeros profarmacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos del presente invento se emplearan 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 profarmacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos del presente invento incluyendo las composiciones y formulaciones farmaceuticas que contienen estos compuestos isomeros profármacos y sales pueden usarse en una gran variedad de terapias de combinacion 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 aquí descritas Por ejemplo pueden usarse en combinación con agentes farmacéuticos para tratar la obesidad diabetes enfermedad inflamatoria inmunodefi ciencia hipertensión enfermedad cardiovascular infección virica HIV enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson ansiedad depresión o sicosis En el tratamiento terapéutico de combinación tanto los compuestos isómeros profárma cos y sales farmaceuticamente 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 combinacion 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 combinacion del presente invento Esta combinacion 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 tecnica (muchos de los cuales se describieron anteriormente) asi 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]quinoleinas 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 [(11β) 11 17 21-trihidroxi 16 metilenpregna 1 4 dien 3 20 diona] prednisolona [(11β) 11 17 21 trihidroxipregna 1 4 dien 3 20 diona] cortisona (17α 21 dihidroxi 4 pregnen 3 11,20 triona) dexametasona [(11β 16α) 9 fluoro 11 17 21 trihidroxi 16 metilpregna 1 4 dien 3 20 diona] e hidrocortisona (11β 17α 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 dosificacion con una cantidad terapeuticamente 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 tipicamente de una a dos veces al dia 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 farmaco 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 combinacion de este invento

Para el tratamiento de la depresión puede usarse cualquier antidepresivo triciclico tal como desipramina o cualquier inhibidor selectivo de la reabsorcion de serotonina (SSRI del ingles 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 antisicotico tipico o atipico tal como haloperidol o clozapina como segundo compuesto en el aspecto de combinacion 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 inhibicion es facilmente 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 diabetico)] A continuación se describen y se hace referencia a una diversidad de inhibidores de aldosa reductasa sin embargo los expertos en la tecnica 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 descripcion se incorpora aqui por referencia) y cedido al presente cesionario

En el aspecto de combinacion de este invento puede usarse cualquier inhibidor de glucogeno 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 glucogeno fosforilasa es la degradación del glucógeno por catalisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorganico a glucosa 1 fosfato y una macromolecula de glucógeno que tiene un resto de glucosilo menos que la macromolécula de glucógeno original (hacia la dirección de glucogenolisis) Dichas acciones son facilmente 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 aqui 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 expresion 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 facilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estandares (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 embárgo 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 diabeticas tales como neuropatia diabética retinopatia diabética nefropatía diabética microangiopatia diabética y macroangiopatia diabetica

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 metodos 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 combinacion de este invento puede usarse cualquier agonista β adrenérgico como segundo compuesto Los agentes β adrenérgicos han sido divididos en tres categorias los subtipos β_1 β_2 y β_3 Los agonistas de receptores β provocan la activacion de la adenil ciclasa La activación de receptores β_1 produce aumentos de la frecuencia cardiaca La activacion de receptores β_2 induce relajacion del tejido muscular liso lo que produce una bajada de la presión

sanguinea y el inicio de temblores de musculos esqueléticos Se sabe que la activacion de receptores β_3 estimula la lipolisis que es la ruptura de triglicéridos del tejido adiposo en glicerol y acidos grasos La activación de receptores β_3 estimula también la tasa metabólica aumentando por ello el gasto energético En consecuencia la activacion de receptores β_3 provoca la pérdida de masa grasa Por lo tanto los compuestos que estimulan receptores β son utiles como agentes antiobesidad Los compuestos que son agonistas de receptores β_3 ejercen una actividad hipoglucémica y/o antidiabética Dicha actividad es fácilmente determinada por los expertos en la tecnica de acuerdo con ensayos estándares (Solicitud de Patente Internacional Publicacion numero WO 96/35671) A continuación se describen y se hace referencia a diversos compuestos sin embargo los expertos en la técnica conoceran otros agonistas β adrenérgicos En la Solicitud de Patente Internacional Publicacion nº WO 96/35671 (cuya descripcion se incorpora aquí por referencia) se describen compuestos tales como aminopiridinas sustituidas que son agonistas β adrenérgicos En la Solicitud de Patente Internacional Publicación nº 93/16189 (cuya descripcion se incorpora aqui por referencia) se describe el uso de agonistas selectivos del receptor β_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 tiromimetico 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 metabolica en el tejido periferico 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 continuacion se describen y se hace referencia a una diversidad de estos compuestos sin embargo, los expertos en la técnica conocerán otros agentes antiobesidad tiromimeticos Quien tiene una experiencia normal en la técnica sabe bien que la selectividad del efecto termógeno es un requisito importante para un agente terapeutico 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 tecnica 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 monoaminica (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 mimetico del receptor de la hormona estimuladora de melanocitos un compuesto analogo de la hormona estimuladora de melanocitos un antagonista del receptor cannabinoide un antagonista de la hormona concentradora de melanina la proteina OB (en adelante denominada "leptina") un compuesto analogo 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 proteina ligante de urocortina y agonistas del péptido 1 de tipo glucagón (insulinotropina) Un inhibidor de la reabsorción monoaminica 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 aqui 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 descripcion se incorpora aqui 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 descripcion se incorpora aqui 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 inhibicion es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estandares (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 mas adelante son antagonistas del receptor de NPY, sin embargo los expertos en la tecnica conocerán tambien otros antagonistas del receptor de NPY En la Solicitud de Patente Internacional Publicación numero WO 99/07703 (cuya descripción es aqui 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 Publicacion nº WO 98/03492 la Solicitud de Patente Internacional Publicacion nº WO 98/03494 y la Solicitud de Patente Internacional Publicacion nº WO 98/03493 (cuyas descripciones se incorporan aqui 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 demas 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 mamifero es dosificado en un intervalo de entre aproximadamente 0 01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/dia, preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/dia a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día realizándose una administracion unica o en forma de dosis dividida Particularmente cuando el segundo compuesto de este invento es (1) sibutramina la dosificacion de sibutramina es de aproximadamente 0,01 mg/kg/dia a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/dia preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/dia a aproximadamente

1 mg/kg de peso corporal/día (2) dexfenfluramina la dosificación de dexfenfluramina es de aproximadamente 0 01 mg/kg/dia a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal/dia preferiblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/dia a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal/dia (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/dia a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/dia y (4) fentermina la dosificación de fentermina es de aproximadamente 0 01 mg/kg/dia 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 indico 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 Tipicamente para este invento una dosificacion eficaz para los inhibidores de aldosa reductasa está en el intervalo de aproximadamente 0 1 mg/kg/dia a aproximadamente 100 mg/kg/dia en dosis unicas o divididas prefenblemente de aproximadamente 0 1 mg/kg/dia a aproximadamente 20 mg/kg/dia 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 vehiculo o agente diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar composiciones farmacéuticas utiles para tratar los estados o trastornos biológicos aqui citados en pacientes mamiferos 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 administracion 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 dosificacion convencional tal como una forma de dosificación oral parenteral rectal o transdermica

Para administracion 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 calcico y fosfato calcico junto con varios agentes disgregativos tales como almidon prefe iblemente almidón de patata o tapioca, y ciertos silicatos complejos y junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona sacarosa

gelatina y goma arabiga Además agentes lubricantes tales como estearato magnesico laurilsulfato sodico y talco son a menudo muy utiles con fines de formacion de tabletas También se emplean composiciones solidas de un tipo similar como cargas para capsulas de gelatinas blanda y dura a este respecto los materiales preferidos incluyen además lactosa o azucar lácteo asi como polietilenglicoles de alto peso molecular Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administracion 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, asi 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 dosificacion oral mas ventajosa para las composiciones farmacéuticas del presente invento

Con fines de administración parenteral, pueden emplearse disoluciones en aceite de ajonjoli o de cacahuete o en propilenglicol acuoso asi como disoluciones acuosas esteriles de las correspondientes sales solubles en agua Dichas disoluciones acuosas pueden ser adecuadamente tamponanadas, si fuera necesario y el agente diluyente liquido 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 esteriles empleados son fácilmente obtenibles mediante técnicas estandares 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 topica 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 unguentos

Los métodos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos o a la luz de esta descripcion seran evidentes para los expertos en la técnica Para ejemplos de métodos para

preparar composiciones farmacéuticas vease Remington s Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company Easter Pennsylvania EE UU 15ª edicion (1 975)

Las composiciones farmaceuticas y los compuestos isómeros profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos del presente invento se administrarán generalmente en forma de una unidad de dosificacion (por ejemplo una tableta capsula etc) con una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho compuesto profarmaco 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 administrara 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 reconoceran los expertos en la técnica la cantidad concreta de composicion farmaceutica acorde con el presente invento, administrada a un paciente dependerá de diversos factores los cuales incluyen sin limitación la actividad biologica 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 aqui 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 isomero o profarmaco 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 tipicamente 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 combinacion

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 farmaceuticas de dosificacion unitarias (tabletas capsulas y

similares) Los envases blister consisten generalmente en una lámina de material relativamente rigido 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 capsulas que se van a envasar A continuacion se ponen las tabletas o cápsulas en las cavidades y se cierra hermeticamente la hoja de plástico por la cara opuesta a la dirección en que se formaron las cavidades con la lámina de material relativamente rigido 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 capsulas pueden ser sacadas del envase blister 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 capsulas de modo que los numeros correspondan a los dias del regimen en el que deben ingerirse las tabletas o capsulas 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 capsula o varias píldoras o cápsulas para tomar en un dia dado Además una dosis diaria de un compuesto de Fórmula I (o de un isomero 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 capsulas y viceversa El sistema auxiliar de memoria deberia reflejar esto

En otra realizacion especifica 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 liquido 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 parrafos 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 isomero un profarmaco o una sal farmaceuticamente 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 medicacion puede ser conducida en el agua potable para que se ingiera una dosificacion terapeutica del agente con el suministro diario de agua El agente puede ser directamente dosificado en agua potable preferiblemente en forma de un concentrado liquido soluble en agua (tal como una disolucion 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 tambien 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 vehiculos 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 maiz melaza urea harina de huesos y mezclas minerales como las comunmente empleadas en piensos para aves de corral Un vehiculo 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 algodon 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 proporcion apropiada de premezcla con el pienso para obtener el nivel deseado de agente terapeutico

El fabricante de piensos puede mezclar concentrados de alta potencia con 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 alimentacion 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 estandares 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 caracteristicas 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 inven o proporciona el medio por el cual esto puede ser llevado a cabo A criadores de aves de corral y cerdos el uso del metodo del presente invento proporciona animales más magros que merecen precios mas 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 optima 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 administracion 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 deposito de carne magra y mejorar la relación de carne magra a grasa

En general la administracion 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 farmaceuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete aceite de ajonjoli aceite de maíz o similar

Pueden prepararse globulos 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 globulo 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 fármaco 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 identificacion 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 lineas 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 dia 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} (concentracion que produce el 50% de la respuesta maxima) 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 union del receptor glucocorticoide humano de Tipo II expresado en celulas Sf9

Protocolo de union los corhpuestos se analizan mediante un ensayo de desplazamiento de unión usando el receptor glucocorticoide humano expresado en celulas Sf9 con ^3H dexametasona como ligando El receptor glucocorticoide humano es hecho expresarse en celulas 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 proteina de lisado de Sf9 y ^3H-dexametasona 6 9 nM (Amers ham Arlington Heights Illinois EE UU) en presencia de compuestos de ensayo vehiculo 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 sacuden y se incuban a 4°C durante cinco minutos Luego se centrifugan las placas en una centrifuga refrigerada de sobremesa a la velocidad maxima 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} (concentracion 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 sodico 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 endogena 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 dia 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 concentracion CE_{50} en ausencia y presencia del compuesto La CE_{50} (concentración que produce el 50% de la respuesta maxima) 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 raton 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) hepatica 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 via oral o 0 1 ml/100 g de peso corporal para las demás vías de administracior 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 disolucion de dosificacion 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 exploracion se incluyen los grupos tratados con vehículo vehiculo vehiculo dexametasona y Ru486 dexametasona Los compuestos se analizan frente a dexametasona sola Tres horas después de la inyeccion de dexametasona las ratas son sacrificadas por decapitacion Se corta una muestra de higado (0 3 g) se pone en 2 7 ml de tampon enfriado con hielo y se homogeneiza con un polytron" Para obtener citosol se centrifuga el producto de homogeneización hepático 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 higado

Interpretacion 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 descripcion de un ensayo para determinar el efecto de un compuesto sobre dos genes tipicos 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 solo 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 produccion 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 celulas no tratadas Las CI_{50} son determinadas a partir de gráficos lineales logaritmicos 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 produccion 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 celulas no tratadas Las CI_{50} son determinadas a partir de gráficos lineales logaritmicos del porcentaje de testigo frente a la concentracion 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-fenantrenilico [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 cue D es C R_{10} es metoxilo y cada uno de R_{14} R_{15} y R_{16} es H y 24 2 ml (0 239

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 disolucion y se calentó la disolución resultante a reflujo durante la noche Se añadió agua (100 ml) a la disolucion y se calento 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 disolucion 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 resolucion rapida 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 Preparacion en forma de aceite amarillo (85%) IR (neto) 2 937 1 712 1 500 cm^{-1} Resonancia magnetica nuclear de ^1H (^1H NMR del ingles ^1H nuclear magnetic resonance) (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 96 126,30 128 07 128 26 129 35 129 53 138 05 138 20 158 30 212 41, espectrometria de masas (MS del ingles mass spectrometry), m/z 267 $(M+H)^+$

Preparacion 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 azeotropica del agua, se enfrió la disolución iminica a 0°C y se añadieron gota a gota a la disolucion 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 enfrio la disolución de reacción a 0°C se añadieron 17 ml de acido acético y 14 ml de H_2O y se dejó que la disolucion resultante se calentara a la temperatura ambiental durante 2 horas Se vertió la disolución en H_2O y se sometio 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 cromatografia 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 titulo de esta Preparacion en forma de sólido amarillo ^1H NMR (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 (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 $CDCl_3$) 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 $(M\ OH)^+$

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

El producto del titulo de esta Preparación se preparó usando un método análogo al de la Preparación 2 utilizando (R) (+) alfa-metil-bencilamina en la formacion 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 titulo de esta Preparación en forma de sólido amarillo ^1H NMR (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 (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, $CDCl_3$) 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 $(M\ OH)^+$

Preparacion 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 atmosfera de N_2 a una disolución agitada de 200 mg del producto del titulo de la Preparacion 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 extraccion con EtOAc (x3) 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 30% en hexanos como eluyente proporciono 108 mg del producto del titulo de esta Preparación en forma de polvo blanco (47%) MS m/z 362 $(M+H)^-$

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

Se sacudió durante 2 dias bajo una presion de H_2 de 344 7 kPa una disolucion de 255 mg del producto del titulo de la Preparacion 19 en 0 11 ml de formaldehido (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 purificacion por cromatografia de resolucion rápida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 40% en hexanos proporciono 133 mg (48%) del producto del título de este ejemplo en forma de polvo blanco esponjoso MS m/z 450 $(M+H)^+$

Preparación 6 **Acido 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 disolucion de 3 18 g del compuesto del titulo de la Preparacion 1 en 30 ml de MeOH anhidro Se agitó energicamente esta disolución mientras se añadian gota a gota a 15°C 1 5 ml de acrilato de metilo recien destilado La mezcla se 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 $(M-H)^+$

Preparacion 7 **Acido 1 naftalenopropanoico 1,2 3 4 tetrahidro 6 metoxi 2 oxo 1 (fenilmetil)-**

Se calento a reflujo durante 30 minutos una disolucion 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 disolucion 1 N de HCl Se añadió NaCl hasta obtener una disolución saturada La

disolucion fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Se obtuvo el producto del titulo de esta Preparacion en forma de sólido blanco con un rendimiento de 98% MS m/z 339 $(M+H)^+$

Preparacion 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 sodico a 0°C bajo una atmósfera de N_2 a una disolucion de 199 mg del producto del titulo 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 ingles thin layer chromatography) de SiO_2 de tipo preparativa usando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporcionó 73 mg (37%) del producto del titulo de esta Preparacion en forma de polvo blanco esponjoso MS m/z 323 $(M+H)^+$

Preparacion 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 titulo de esta Preparación se preparó mediante procedimientos analogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 35

Preparacion 9a **Acido carbamico 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 heterogenea 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 sodico y fue concentrada in vacuo El aceite resultante fue purificado por cromatografia de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 30 50 %/hexanos) para obtener

el compuesto del titulo de esta Preparación en forma de solido incoloro (2 3 g)

Preparacion 10 — Acido carbamico dimetil ester 4b-(2 hidroxietil)-4b 5 6,7,8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi 7 (1-propinil) 2 fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

Se añadio una disolucion 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en ciclohexano (8 ml) a una disolucion agitada y enfriada (-78°C) del producto del titulo de la Preparacion 9a (2 3 g) en tetrahidrofurano (60 ml) Tras 2 5 horas se sofocó la reaccion 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 cromatografia de resolución rápida en gel de silice (acetato de etilo al 50 75%/hexanós) 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 calento 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) acido p toluenosulfonico (200 mg) y etanol (1,5 ml) en tolueno (100 ml) La disolución de reaccion fue enfriada, diluida en eter dietilico 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) proporciono el producto del titulo de esta Preparación en forma de sólido rojo (5 7 g)

Preparacion 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 presion 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 titulo de esta Preparación fueron separados por cromatografia en gel de silice (acetato de etilo al 0 2%/hexanos) El isómero cis (0 1 g) se separó

primero por elucion mientras que el isómero trans (1 2 g) fue el predominante

Preparacion 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 rano (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 silice (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 titulo 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 titulo de la Preparacion 13 (0 15 g) en una disolución de etanol (8 ml) que contenía ácido sulfurico concentrado al 2 5% y agua al 1% La disolucion de reaccion 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 cromatografia de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexanos) proporciono el compuesto del título de esta Preparación en forma de sólido incoloro (53 mg) El isómero cis puede ser hecho reaccionar similarmente

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

Se añadio t butoxido potasico (15 6 ml 1 M en THF) a una disolucion agitada y enfriada (0°C) del isómero trans del producto del título de la Preparacion 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 disolucion acuosa saturada de cloruro amonico y sometida a extracción con acetato de etilo Los extractos organicos combinados fueron lavados con salmuera secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo para obtener el compuesto del titulo de esta Preparacion en forma de aceite rojo (2 3 g)

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

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

Preparacion 17 **2(1H) Fenantrenona 3 4 4a 9 10 10a-hexahidro 7 hidroxi 4a-[(4-hidroxifenil)metil] (4aS cis)-**

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

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

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

Preparacion 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 titulo de esta Preparación se preparó mediante procedimientos analogos a los descritos más adelante en el Ejemplo 76 MS m/z 413

$(M+1)^+$

Preparacion 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 titulo de esta Preparacion se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de esta Preparación se preparó mediante procedimientos analogos 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 enfrio la disolución a 0°C se añadieron 8 2 ml de ácido acetico gota a gota y se concentró la disolución hasta un aceite El aceite fue disuelto en EtOAc, y la disolucion 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 cromatografia 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 ($CDCl_3$ δ 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 $(M+H)^+$ 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 titulo de esta preparación se preparo usando un método análogo al del Ejemplo 1 Partiendo de 3 53 g del producto del titulo 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 fisicas son iguales que la presentadas para el producto del titulo 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 disolucion agitada de 40 g (0 126 moles) del producto del titulo del Ejemplo 1 (que se preparo 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 rapidamente la mezcla durante la noche La mezcla fue sometida a extraccion con diclorometano secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación mediante cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% a EtOAc al 60% en hexanos proporciono 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) 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 $(M+H)^+$

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

El producto del titulo de este Ejemplo se preparo usando un método analogo al del Ejemplo 3 Partiendo de 1 8 g del producto del titulo 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 agito 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 titulo 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 amonico 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 titulo de este Ejemplo (mayor Rf) y 5 mg (9%) del citado segundo producto del titulo de este Ejemplo

Las propiedades fisicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes ^1H NMR (400 MHz d_6-acetona) δ 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) 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)$^+$

Las propiedades fisicas del citado segundo producto del título de este Ejemplo son las siguientes ^1H-NMR (400 MHz d_6 acetona) δ 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) 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)$^+$

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 volviendose la disolucion de color azul oscuro Se añadió una disolución de 10 g (32 8 milimoles) del producto del titulo 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 reaccion Cuando se disipo 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 adicion 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 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 resolucion rapida 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 titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco (81%) ^1H 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 $(M+H)^+$

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 disolucion de 1 g (3,6 milimoles) del producto del titulo 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 acido 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 disolucion saturada de $NaHCO_3$ extraido con EtOAc secado sobre Na_2SO_4 filtrado y concentrado hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografia de resolución rapida sobre SiO_2 usando EtOAc al 25% en hexanos como eluyente para obtener 947 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco (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 $(M+H)^+$

Ejemplo 8 **2,7-Fenantrenodiol 2-(cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a (fenilmetil)- [2R-(2α 4aα 10aβ)] y 2 7 fenantrenodiol 2 (cloroetinil)-1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a (fenilmetil)- [2S-(2α 4aβ 10aα)]**

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 añadio gota a gota una disolución de 30 mg (0 098 milimoles) del producto del titulo del Ejemplo 6 en 0 65 ml de THF y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas mas Se añadio una disolucion acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación inicial por cromatografia de resolución rapida sobre SiO_2 utilizando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 30 mg de un solido de color marron claro Una purificación adicional por cromatografia de resolucion rapida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano proporciono 20 mg (56%) del citado primer producto del titulo de este Ejemplo (mayor Rf) y 7 0 mg (19%) del citado segundo producto del titulo de este Ejemplo (menor Rf) en forma de sólidos blancos

Las caracteristicas fisicas del citado primer producto del título de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 230 232°C (descompo sicion) ^{1}H 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 CO 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 $(M\ OH)^+$

Las caracteristicas fisicas del citado segundo producto del titulo de este Ejemplo son las siguientes punto de fusión de 216 219°C (descompo sicion) ^{1}H 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) 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) 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 356 $(M+H)^+$ 349 $(M\ OH)^+$

Ejemplo 9 **2 7-Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a (fenilmetil)-2-(1-propinil)- [2R (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 disolucion 1 M de diisopropilamiduro de litio en THF a una disolucion agitada de 183 ml de THF saturado con propino gaseoso a 0°C y se agito la mezcla resultante durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrogeno Se añadió gota a gota una disolucion de 7,3 g (23 8 milimoles) del producto del titulo 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 disolucion acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando acetona al 2% en diclorometano a acetona al 4% como eluyente proporciono 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 titulo 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 (descomposicion), ^{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 (descomposicion) ^{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 sacudio 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 titulo 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 oxido 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 disolucion 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 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 como eluyente un gradiente de EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 10% en hexanos proporciono 141 mg del producto del titulo 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 disolucion agitada de 34 6 mg del producto del titulo 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 enfrio la mezcla a 0°C y se añadio una disolucion saturada de Na_2CO_3 hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 8 9 La mezcla de reacción fue sometida a extraccion con

EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografía de resolucion rápida sobre SiO_2 usando MeOH al 5% en diclorometano a MeOH como eluyente proporcionó 26 6 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS m/z 506 $(M+1)^+$

Ejemplo 13 **Acido metanosulfónico trifluoro ester 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 anhidrido trifluorometilsulfónico a una disolucion agitada de 4 14 g del citado primer compuesto del titulo del Ejemplo 9 (que se preparo 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 reaccion 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 cromatogra ia 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 titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco ^1H NMR (400 MHz C_6D_6) δ 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) ester metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]**

Una mezcla de 1 18 g del producto del titulo 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 presion de monoxido de carbono de 413 7 kPa a 70°C, durante 4 horas La mezcla de reaccion 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 resolucion 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 titulo 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 calento a 90°C durante 4 horas una mezcla agitada de 1 0 g del producto del titulo 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 traves 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 cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 utilizando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos proporciono 0 64 g (86%) del producto del titulo 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 titulo 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 nitrogeno se enfrio la disolución a 78°C y se añadieron 3 78 ml de una disolucion 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 proporciono 173 mg (67%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 408 $(M+1)^+$

Ejemplo 17 **Acido 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 titulo del Ejemplo 14 en 4 ml de THF y se calento la disolucion resultante a reflujo durante 3 dias Se añadieron 0 75 ml mas de KOH 2 N y se calento la mezcla a reflujo durante la noche La mezcla de reaccion fue enfriada a la temperatura ambiental diluida con una pequeña cantidad de agua y lavada con eter dietilico La capa acuosa fue acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extraccion con EtOAc La capa organica fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad para obtener 155 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido de color blanco palido 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 disolucion 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 tempera u ra 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 ambien al durante 3 dias 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 extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolución rapida sobre SiC_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 titulo de es e Ejemplo en forma de solido 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 disolucion 1 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutilico a una disolución agitada de 100 mg del compuesto del titulo 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 2 ml de una disolución 1 M de bromuro de metilmagnesio en éter dibutílico a la mezcla

de reaccion y se agito la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 1 hora Se añadio una disolución saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante fue sometida a extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolucion rapida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 20% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos proporciono 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 (4bα 7α 8aβ)]**

Se añadieron 0 39 ml de una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano a una disolucion agitada de 50 mg del compuesto del titulo 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 gotà a gota metanol (10 gotas) a la mezcla de reaccion 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 titulo 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 titulo del Ejemplo 20 (que se preparo 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 concentra da para obtener 18 mg del producto del título de este Ejemplo en forma de sólido amarillo ^1H NMR (400 MHz C_6D_6) δ 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 (2α 4aα 10aβ)]**

Se calentó a 100°C bajo N_2 durante 3 horas el producto del titulo 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 purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 18 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco IR (neto) 2 098 cm ^{1} ^{1}H-NMR (400 MHz C_6D_6) δ 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 (2α 4aα 10aβ)]**

Se añadieron 25 mg de trifenilfosfina a una disolución agitada de 18 mg del producto del titulo del Ejemplo 22 en 1 ml de THF MeOH H_2O (2 1 1) y se agito 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 extraccion 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 50% en diclorometano con trietilamina al 1% proporciono 10 mg del producto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]-**

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 titulo del Ejemplo 15 en 1 ml de tolueno bajo N_2 La mezcla resultante fue agitada a 90°C durante 7 dias y luego a temperatura ambiental durante 7 días más Se concentró la mezcla de reaccion *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 resolucion rápida sobre SiO_2 usando MeOH al 10% en diclorometano como eluyente proporciono 4 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 dimetilhidroxil amina 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 disolucion agitada de 168 mg del compuesto del titulo del Ejemplo 17 (que se preparo 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 cromatografía de resolución rápida sobre SiO_2 usando MeOH al 3% en diclorometa no 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 disolucion 1 M de bromuro de etilmagnesio en THF a una disolución agitada de 119 mg del producto del titulo 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 reaccion 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 purificacion por cromatografía de resolución rapida 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 titulo de este Ejemplo en

forma de solido 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 titulo del Ejemplo 26 en 0 8 ml de MeOH y se agito la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 2 dias 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 cromatografia de resolución rapida sobre SiO_2 usando EtOAc al 15% en hexanos como eluyente proporcionó 24 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de aceite incoloro MS 371 $(M\ 17)^+$

Ejemplo 28 **Acido carbámico, [4b 5 6 7,8 8a 9 10-octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil)-7-(1 propinil)-2-fenantrenil] éster 1 1 dimetiletilico, [4bS-(4b*α*,7*α*,8a*β*)]-**

Se calentó a reflujo durante 16 horas, una disolución de 124 mg del compuesto del titulo 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 acido citrico 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 cromatografia 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 titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 titulo del Ejemplo 28 en 0 5 ml de diclorometano Se agitó la disolucion a temperatura ambiental durante aproximadamente 1,5 horas Se añadió una disolucion saturada de $NaHCO_3$ a la disolución La mezcla resultante fue

sometida a extraccion con EtOAc lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolucion rapida sobre SiO_2 usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporciono 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 agito la mezcla a temperatura ambiental durante la noche A esta mezcla se añadieron disolucion saturada de $NaHCO_3$ y disolución saturada de $NaHSO_3$ (1 1) La mezcla resultante fue sometida a extraccion 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 titulo del Ejemplo 30 en diclórometano a 0°C bajo N_2 La mezcla de reaccion fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 3 horas La mezcla fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por cromato grafia 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) Fenantrenoacetaldehido 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 titulo del Ejemplo 172 posterior en 100 ml de dioxano y 25 ml de H_2O y se agito la mezcla de reaccion 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 extraccion con EtOAc La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente proporciono 1 04 g del producto del titulo de este Ejemplo en forma de solido blanco ^1H NMR (400 MHz d_6-acetona) δ 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-(2α 4aα 10aβ)]**

Se añadieron 0 062 ml de piperidina y 446 mg de Na_2SO_4 a una disolucion agitada de 100 mg del producto del titulo 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 agito 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 rapida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeoH proporcionó 95 mg del producto del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se añadieron 147 mg de $KHCO_3$ y 141 mg de hidrocloruro de hidroxilamina a una disolucion agitada de 150 mg del producto del titulo 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 purificacion por cromatografia de resolucion 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 titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 disolucion agitada de 410 mg de bencilfosfonato de dietilo en 5 ml de THF a 78°C bajo N_2 La mezcla de reaccion 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 reaccion y se agitó la mezcla 3 5 horas mas La mezcla de reacción fue vertida en una disolucion saturada de NH_4Cl sometida a extracción con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolucion 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 titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 375 $(M\ 17)^+$

Ejemplo 36 **Acido 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 titulo 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 eter dietilico 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) δ 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 dimetilaminopiri dina a temperatura ambiental bajo N_2 a una disolucion agitada de 168 mg del producto del titulo del Ejemplo 36 en diclorometano La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiental durante la noche La mezcla fue diluida con MeOH filtrada a traves de Celite y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolucion rapida 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 titulo 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 acido 5 oxo 6 fenil hexanoico en 3 ml de isopropanol El residuo resultante fue purificado por cromato grafia de resolución rapida 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 butoxido potásico 1 M en t butanol y 0 35 ml de bromuro de bencilo a una disolución agitada de 770 mg del producto del titulo del Ejemplo 38 en DMF La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas Se enfrio la mezcla a la temperatura ambiental y se añadio HCl 1 N La mezcla resultante fue sometida a extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolucion rapida 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 **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)**

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 disolucion resultante fue agitada durante 10 minutos a 0°C y luego fue enfriada a 78°C A esta disolucion 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 disolucion 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 disolucion orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 40% en hexanos como eluyente proporcionó 768 mg (78%) del producto del titulo 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 titulo del Ejemplo 40 en 1 ml de THF La mezcla de reaccion fue calentada a reflujo bajo N_2 durante la noche Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadieron lenta y sucesivamente con agitacion 0 12 ml de H_2O 0 12 ml de NaOH al 15% y 0 36 ml de H_2O a la mezcla de reaccion 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 titulo del Ejemplo 41 en diclorometano a 78°C bajo N_2 y se dejó que la mezcla de reaccion se calentara a la temperatura ambiental Se enfrió la mezcla de reacción a 78°C y se añadio gota a gota MeOH para sofocar la reacción Se concentro la mezcla hasta sequedad se disolvio el residuo en MeOH y se concentro la disolucion hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rapida 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 sáturada de $NaHCO_3$ La capa de EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada para obtener 10 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco ^1H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 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 ester metílico (3 cis)-**

Se calentó a reflujo durante 3 horas una mezcla de 50 mg del producto del titulo 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 resolucion rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 50% en hexanos como eluyente proporciono 41 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 titulo 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 sometio la mezcla a extraccion con EtOAc La disolución en EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rapida 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 titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 titulo del Ejemplo 6 en 2 ml de diclorometano y se agito la mezcla resultante durante la noche La mezcla fue vertida en HCl 1 N y fue sometida a extracción con diclorometano La disolucion en diclorometano fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 55 mg del producto del titulo de este Ejemplo ^1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 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 (2α 3aα 9bβ)]-**

Se añadieron 75 mg de trinitrato de talio $3H_2O$ bajo N_2 a una disolución agitada de 50 mg del producto del titulo 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 reaccion 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 titulo 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)- ester metílico [2R-(2α 3aα 9bβ)]-

Continuando el procedimiento iniciado en el Ejemplo 46 una disolución del producto del titulo del Ejemplo 46 en metanol y ácido sulfurico catalitico 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 cromatografia de resolución rapida sobre SiO_2 usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporciono 28 mg del producto del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-

Se calentó a 90°C durante 2 horas una disolucion de 50 mg del compuesto del titulo del Ejemplo 79 posterior (que se preparo 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 extracc on con EtOAc La disolución en EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificación por cromatografia de resolución rapida sobre SiO_2 usando MeOH al 5% en diclorometano como eluyente proporciono 50 mg del producto del titulo 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 (4aα(E),10aβ)]

Se condensó amoniaco (200 ml) en un matraz de fondo redondo a -78°C provisto de un refrigerante de reflujo de nieve carbonica, a 78°C y un agitador mecanico A este matraz se añadieron 80 ml de t butanol seguidos de alambre de litio hasta que la disolucion se volvio de color azul oscuro A la mezcla se añadio una disolucion 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 disipo 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 excedio de 4 g Tras la adicion completa del compuesto de partida se agito la mezcla de reacción 40 minutos mas y luego se añadieron 100 ml de una disolucion saturada de cloruro amonico observandose una disipacion inmediata del color azul Se añadio H_2O a la mezcla y ésta fue sometida a extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad El producto crudo fue purificado por cromatografia de resolucion rapida 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 solido 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 [2α 4aα(E) 10aβ]}**

Se añadieron 16 4 ml de n butil litio 2 5 M en hexano a una disolucion 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 titulo del Ejemplo 49 en 50 ml de THF y la mezcla de reaccion 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 rapida sobre SiO_2 usando EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 15% en hexanos como eluyente proporciono 879 mg del producto del titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 [4aα,4bβ(E),7β,8aα]} , y 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) 7α 8aβ]}**

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 cromatografia de resolucion rapida 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 purificacion adicional del material de menor Rf por cromatografia de resolucion rapida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de acetona al 3% en diclorometano a acetona al 4% en diclorometano proporciono 215 mg del citado primer producto del titulo 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 atmosfera de N_2 a una disolucion 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 reaccion se calentara a la temperatura ambiental durante 2 horas y luego se sofocó la reacción con agua La mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmue a secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion cor cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 25% en hexanos a EtOAc al 45% en hexanos, proporciono 18 mg del citado segundo producto del titulo de este Ejemplo y 35 mg del citado primer producto del titulo 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 disolucion 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

(2α 4aα 10aβ)] en 0 078 ml de 1 metilpiperazina y 5 ml de THF anhidro bajo una atmosfera de N_2 y se calentó la mezcla a 65°C Tras 2 horas la reaccion fue sofocada con una disolucion saturada de NH_4Cl 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 cromatografia de resolucion rapida sobre SiO_2 usando MeOH al 5% en CH_2Cl_2 como eluyente proporcionó 40 mg (40%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 472 $(M\ Me)^+$

Ejemplo 54 **Acido acetico [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 (2α 4aα 10aβ)]**

Se agito 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 (2α 4aα 10aβ)] 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 purificacion por TLC preparativa en SiO_2, usando EtOAc al 45% en hexanos como eluyente, proporciono 20 mg (28%) del producto del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-**

Se calento a 60°C durante la noche una disolucion de 17 mg del producto del titulo del Ejemplo 54 en 2 ml de NH_4OH acuoso 0,5 ml de tolueno y 10 gotas de MeOH La reaccion fue sofocada con una disolución saturada de NH_4Cl, y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolucion 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 titulo 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 Preparacion 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 disolucion de 50 mg del producto del titulo del Ejemplo 776 posterior 20 mg de dimetil formamidaazina y 3 mg de ácido p toluenosulfonico en 5 ml de tolueno La reacción fue sofocada con una disolucion 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 purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando MeOH al 1% en CH_2Cl_2 a MeOH al 5% en CH_2Cl_2 como eluyente proporciono 18 mg (31%) del producto del titulo de este Ejemplo como polvo esponjoso blanco MS m/z 398 (M Me)$^+$

Ejemplo 58 **Acido 4-morfolinacarboxilico éster 7-(cloroetinil) 4b 5 6 7 8,8a,9 10 octahidro-7 hidroxi 4b-(fenilmetil) 2-fenantrenilico (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 reaccion fue calentada a temperatura ambiental durante 4 horas y luego la reacción fue sofocada con una disolucion 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 EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos proporciono 57 mg (85%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS, m/z 480 (M)$^+$

Ejemplo 59 Acido 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 (4bα 7α 8aβ)]

Se agito a temperatura ambiental durante 1 5 horas, bajo una atmosfera de N_2 una disolucion 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 atmosfera de N_2 La reacción fue sofocada con una disolución saturada de NH_4Cl y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradien e de $CHCl_3$ al 100% y 0 1% de trietîlamina a EtOH al 2% en $CHCl_3$ y 0 1% de trietilamina proporcionó 20 mg (23%) del producto del titulo 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-(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 (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 calento 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 cromatografia 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 proporciono 30 mg (36%) del producto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]**

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} ester metilico [4bS (4bα 7α 8aβ)] 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 titulo 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 (4bα 7α 8aβ)] en 1 ml de MeOH anhidro a la mezcla resultante y se hizo refluir esta 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 titulo de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco MS m/z 443 $(M+H)^-$

Ejemplo 63 **Acido acetico {[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7-hidroxi 4b-(fenilmetil) 7-(1-propinil)-2 fenantrenil]oxi} [4bS (4bα 7α 8aβ)]**

Se calentó a 80°C durante 4 horas una disolucion de 20 mg de ácido acetico {[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7-(1 propinil) 2 fenantrenil]oxi} éster metilico [4bS (4bα 7α 8aβ)] , 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 tapon

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 atmosfera de N_2 a una disolucion de 54 mg del citado primer producto del título del Ejemplo 8 (que se preparo 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 reaccion se calento a 85°C durante la noche La reaccion fue sofocada con una disolucion saturada de NH_4Cl 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 cromatografia 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 proporciono 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 atmosfera 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 extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolucion rápida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de EtOAc al 2% en hexanos a EtOAc al 20% en hexanos proporciono 29 mg (44%) del producto del titulo 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)] (vease el Esquema B B 7 → B 10)

Se agito a 0°C bajo una atmósfera de N_2 una disolucion de 0 019 ml de $TMSN_3$ y 0 067 ml de Me_3Al en 5 ml de tolueno anhidro A la disolucion resultante se añadieron 43 mg del producto del titulo 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 reaccion 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 purificacion por cromatografia 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 titulo 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 atmosfera de N_2 a una disolucion de 30 mg del producto del titulo 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 calento a 60°C durante la noche La reaccion 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 proporciono 19 mg (60%) del producto del titulo 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 titulo 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 reaccion hasta sequedad y se purifico el residuo por TLC preparativa usando MeOH al 5% en CH_2Cl_2 como eluyente para obtener 11 mg (34%) del producto del titulo 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 titulo 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 purificacion por TLC preparativa usando acetona al 10% en CH_2Cl_2 y 0 05% de NH_4OH como eluyente proporciono 4 mg (11%) del producto del titulo 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 disolucion de 30 mg del producto del titulo 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 reaccion durante 30 minutos fue diluida con agua sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Se disolvio 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 titulo 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 (4bα 7α 8aβ)]**

Se añadieron 14 mg de 1 1 tiocarbonildiimidazol a temperatura ambiental a una disolucion de 20 mg del producto del título del Ejemplo 68 (que se preparo mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 68) y 0 029 ml de DBU en 2 ml de CH_3CN anhidro y se agito la mezcla durante 1 5 horas La disolucion 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 proporciono 12 mg (54%) del producto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]**

Se añadieron 0 023 ml de 4-morfolinapropionato de metilo a una disolucion de 30 mg del producto del titulo del Ejemplo 68 (que se preparo 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 disolucion 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- ester S [4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7-hidroxi 4b (fenilmetil) 7-(1-propinil)-2 fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-**

Se hizo refluir durante la noche bajo una atmósfera de N_2 una disolución

de 55 mg de acido carbamotioico dimetil- ester O [4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (1 propinil) 2 fenantrenilico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] en 2 ml de eter fenolico 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 titulo 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 reaccion fue luego calentada a 60°C durante 2 horas La reaccion fue sofocada con una disolución saturada de NH_4Cl 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 cromatografia de resolucion 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 titulo 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 reaccion fue sofocada con una disolucion 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 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 anadieron 18 mg de hidrocloruro de cloruro de 3 picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmósfera de N_2 a una disolucion de 30 mg del citado primer producto del titulo del Ejemplo 8 (que se preparo 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 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 4% en CH_2Cl_2 como eluyente proporciono 32 mg (80%) del producto del titulo 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 preparo mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 8) y 80 mg de acetato sódico en 5 ml de EtOH y se calento la mezcla a 70°C durante 30 minutos La disolucion fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue purificado por cromatografia de resolucion rapida 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 sodico 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 disolucion de 35 mg del producto del titulo 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 reaccion

fue sofocada con una disolucion saturada de NH_4Cl y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia de resolucion rapida 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 titulo 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 aα 10 aβ)]**

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 titulo del Ejemplo 6 en 1 ml de DMF a la disolución resultante y se agitó la mezcla durante 1 hora mas a 0°C La reacción fue sofocada con una disolución saturada de NH_4Cl 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 cromatografia 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 titulo 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 titulo del Ejemplo 79 y 22 mg de cianuro potásico en 1 ml de etilenglicol La mezcla de reaccion 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 proporciono 5 mg (51%) del producto del titulo 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 calento a reflujo durante 3 horas una disolucion de 20 mg del producto del titulo del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) y 0 071 ml de metoxido sódico al 25% (peso/peso) en 5 ml de MeOH anhidro La mezcla de reaccion fue enfriada la reacción fue sofocada con una disolucion 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 titulo del Ejemplo 79 (que se preparó mediante los procedimientos descritos en el Ejemplo 79) 20 mg de azida sodica 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 titulo 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 titulo 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 disolucion 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 titulo 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 fusion = 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 — 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-[2α 4aα(E) 10aβ]}- 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 [2α 4aα(E) 10aβ]} 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 [2α 4aα(E) 10aβ]}

Se añadio una disolución de hidróxido potásico (250 mg) en agua (0 6 ml) a una disolucion agitada del compuesto del titulo del Ejemplo 87 en metanol (9 ml) y se hizo refluir la disolucion resultante durante 3 horas Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a la temperatura ambiental se añadió una disolucion acuosa saturada de cloruro amonico y se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo (3x) Las capas organicas combinadas fueron secadas sobre sulfato magnésico y fueron concentradas in vacuo para obtener el compuesto del titulo de este Ejemplo en forma de solido 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-[2α 4aα(E) 10aβ]}

Se añadió 1 3 diciclohexilcarbodiimida (47 mg) a una disolución agitada del producto del titulo 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 agito la disolución durante 3 horas Se añadió acetonitrilo (10 ml) y se filtró la suspension resultante a traves de Celite® La concentracion del producto de filtracion proporcionó un aceite (170 mg) que cristalizo lentamente tras reposar Se suspendieron el residuo sólido y morfolina (0 08 ml) en acetonitrilo (3 5 ml) y se calento la suspension a 50°C durante 3 horas Se añadio 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 sodico y concentradas in vacuo para obtener una espuma Una cromatografia de resolución rapida en gel de silice (acetato de etilo hexanos 1 1 a 3 1) proporcionó el compuesto

del titulo de este Ejemplo en forma de espuma de color blanco palido (60 mg) punto de fusión = 129 136°C MS 506

Ejemplos 93 100

Los compuestos estiril amidicos 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 [2α,4aα(E) 10aβ]} 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 [2α 4aα(E) 10aβ]}- 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-[2α 4aα(E),10aβ]} 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 [2α 4aα(E) 10aβ]}- punto de fusion = 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 [2α 4aα(E) 10aβ]} punto de fusion = 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-[2α 4aα(E) 10aβ]} 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 disolucion 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) hidroxido de tetrabutilamonio (0 7 mg) e hidróxido sodico (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 sofoco la reaccion con una disolucion acuosa de cloruro amónico se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentro in vacuo el producto de filtración Una cromatografía de resolucion rapida en gel de silice (acetato de etilo al 10 a 20%/hexanos) proporciono 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 disolucion acuosa saturada de cloruro amónico se sometió la mezcla a extracción con acetato de etilo la fase organica se seco sobre sulfato sódico y se concentro y se sometió el residuo a cromatografia de resolución rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 10 50%/hexanos) para obtener el compuesto del titulo de este Ejemplo (22 mg), punto de fusion = 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 titulo del Ejemplo 101 (40 mg que se preparo 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 añadio morfolina (0 12 ml) y se dejo que la disolucion de reaccion se calentara a 0°C Tras 4 horas la reacción fue sofocada con una disolucion acuosa de cloruro amonico y la mezcla fue sometida a extraccion con eter dietilico secada sobre sulfato sódico y concentrada in vacuo para obtener una goma Una cromatografia de resolucion rápida en gel de sílice (acetato de etilo al 40 75%/hexanos) proporciono el compuesto del titulo 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]}**

Se añadio una disolucion acuosa saturada de bicarbonato sódico (0 25 ml) a una suspension del producto del titulo del Ejemplo 102 (25 mg) en metanol (0 5 ml) y agua (0 25 ml) y se dejo la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiental durante 2 horas Se sofocó la reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro amonico se sometió la mezcla a extraccion con acetato de etilo y la fase organica se seco sobre sulfato sodico y se concentró in vacuo para obtener un solido incoloro Una cromatografia de resolución rápida en gel de silice (acetato de etilo al 50 100%/hexanos) proporciono el compuesto del título de este Ejemplo en forma de sólido incoloro (15 mg) MS 492

Ejemplos 104 106

Los compuestos estirilicos con sustitución aminometilica siguientes se prepararon usando procedimientos analogos 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 [2α 4aα(E) 10aβ]}- 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 [2α 4aα(E) 10aβ]} 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 -[2α 4aα(E) 10aβ]}- MS 450

Ejemplo 107 — Acido carbamico dimetil éster 4b [2 (4 formilfenoxi)etil] 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro 7-hidroxi-7 (1-propinil) 2 fenantrenílico [4bS (4bα 7α 8aβ)]

Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (2,0 g) a una disolución agitada del producto del titulo 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 eter 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 organicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico y fueron concentradas in vacuo y el residuo fue sometido a cromatografia 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 hidroxibenzaldehido (0 44 g) y t butóxido potasico (1 M en tetrahidrofurano 3 3 ml) en dimetilformamida (5 ml agitada a temperatura ambiental durante 0 5 horas) y se calento la disolucion 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 cromato grafia de resolucion rápida para obtener el compuesto del titulo de este ejemplo en forma de espuma incolora (1 3 g) MS 476 $(M+1)^+$

Ejemplo 108 — Acido carbámico dimetil ester 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi 4b {2-[4-[4-morfolinilmetil]fenoxi]etil} 7 (1 propinil) 2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] sal HCl

Se agitó a temperatura ambiental durante 3 horas una disolución del producto del titulo del Ejemplo 107 (50 mg) ácido acetico (7 mg) morfolina (18 mg) y triacetoxiborohidruro sodico (33 mg) en 1 2 dicloroetano (2 ml) Se sofoco la reaccion con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico se sometio 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 cromatografia de resolucion rapida en gel de silice (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del titulo de este ejemplo en forma de espuma incolora (50 mg) MS 547

Ejemplos 109 129

Los Ejemplos siguientes se prepararon usando procedimientos analogos a os anteriormente descritos en los Ejemplos 107 y 108

Ejemplo 109 — Acido carbamico dimetil , ester 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 — Acido carbamico dimetil ester 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 — Acido carbamico, 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 — Acido carbamico 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- ester 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 — Acido carbámico dimetil ester 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 — Acido carbamico 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 — Acido carbámico dimetil- ester 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 — Acido carbámico dimetil ester 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 — Acido 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 Acido carbámico dimetil ester 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 fenantrenilico [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 Acido carbámico dimetil ester 7 (cloroetinil) 4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7 hidroxi 4b {2-[4 (4 morfolinilmetil)fenoxi]etil}-2 fenantrenilico [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 Acido 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 Acido sulfámico dimetil ester 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 fusion = 179 186°C

Ejemplo 128 Benzaldehido 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 titulo de la Preparacion 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 disolucion acuosa saturada de bicarbonato sodico y cloroformo la capa orgánica fue secada sobre sulfato sodico y fue concentrada in vacuo y el residuo fue sometido a cromatografia de resolución rápida en gel de silice (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 titulo de este ejemplo en forma de solido 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 formilico que es el producto del titulo 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 disolucion del producto del titulo 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 sodico y sometida a cromatografía de

resolucion rapida para obtener una espuma incolora (190 mg) Se añadió una disolucion de etanol (10 ml) y acido 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 eter dietilico lavada con una disolucion acuosa saturada de bicarbonato sodico y con salmuera secada sobre sulfato sodico 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 marron (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 analogos 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 disolucion de sodio metálico (25 mg) en alcohol isopropilico (1 5 ml) y sulfato de guanidina (107 mg) y luego se añadió el producto del titulo de la Preparación 15 (154 mg) y se continuo el reflujo durante 24 horas El procesamiento y la subsiguiente elaboración de acuerdo con procedimientos analogos 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 titulo 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 añadio gota a gota el producto del título del Ejemplo 3 (200 mg)

en 5 ml de THF a la disolucion (saturada) a 0°C La mezcla de reaccion fue agitada a 0°C durante una hora la reaccion fue sofocada con NH_4Cl y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 y filtrada La mezcla fue purificada por cromatografia de resolución rapida en gel de silice (EtOAc al 25% en hexano) para obtener el producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 MS 426 (M + 1)$^+$

Ejemplos 140 143

Los compuestos de los titulos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 5 MS 313 (M 17)$^+$

Ejemplos 146 147

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 146 147 se prepararon mediante procedimientos analogos 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-(2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimien

tos análogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimien tos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimien tos 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 (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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimien tos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimien tos 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 cargo el matraz con 1 000 ml de THF anhidro y se hizo burbujear 3 3 3 trifluoropropino gaseoso a traves 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 reaccion 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 adicion de otros 500 ml de THF anhidro y se agitó la mezcla de reaccion 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 proporciono 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 analogos 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 preparo mediante procedimientos 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 (2α 4aβ 10aα)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9, MS 349 (M 17)$^+$

Ejemplos 163 164

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 163-164 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 nitrogeno a 75 mg del producto del titulo 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 reaccion 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 cromatografia en columna con acetona al 0 5% en CH_2Cl_2 como eluyente para obtener 20 4 mg del producto del titulo de este ejemplo en forma de solido blanco 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

Ejemplo 166 **2 Fenantrenocarbonitrilo 1 2 3,4 4a 9 10 10a octahidro 2 7 dihidroxi 4a (fenilmetil) (4aS 10aR)**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 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

Ejemplo 167 **2 Fenantrenocarbonitrilo 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 7 {[(4 metilfenil)sulfonil]oxi}-4a (fenilmetil) (4aS 10aR)**

Se añadio lentamente cloruro de tosilo (0 13 ml) a una disolucion 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 nitrogeno Se dejo 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 reaccion 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 cromatografia de resolucion rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 20% en hexanos como eluyente proporcionó 63 mg del producto puro del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-**

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 titulo 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 titulo 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 cromatografia 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-(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)

Ejemplo 173 2 7 Fenantrenodiol 2 (cloroetinil) 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a (2 propenil) [2S (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)

Ejemplo 174 2 7-Fenantrenodiol 2 (cloroetinil) 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 4a (2-propenil) [2S (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)

Ejemplo 175 2(3H) Fenantrenona 4 4a,9 10 tetrahidro 7-hidroxi-4a (2 propenil)- (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)

El compuesto del titulo 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 (2α 4aα 10aα)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del titulo del Ejemplo 8 ^{1}H 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)

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 — Acido 2-butenoico 4-[2-(cloroetinil) 1 3 4 9 10 10a hexahidro 2 7 dihidroxi-4a(2H)-fenantrenil] ester etílico {2R [2α 4aα(E) 10aβ]}

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 35 MS 406 $(M+18)^+$

Ejemplo 184 — 4a(2H) Fenantrenoacetaldehido 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 7 ^{1}H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 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 (4bα 7Z 8aα)]-

El compuesto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]- 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-[2α 4aα(E) 10aβ]}

El compuesto del titulo 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 titulo 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 titulos 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-me-til] {2R-[2α 4aα(E),10aβ]}

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo 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 titulos 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 [2α 4aα(E) 10aβ]}-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos 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 (4bα 7α 8aβ)] ^{13}C-NMR (100 MHz $CDCl_3$) δ 116 6 168 5

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9

Ejemplos 208 209

Los compuestos de los titulos 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 (2α 4aβ 10aα)]- 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 titulos 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 titulos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 18 MS 398 $(M+1)^+$

Ejemplo 221 — Acido 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 19 MS 371 (M 17)$^+$

Ejemplo 223 Acido carbámico [4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil)-7 (1 propinil)-2 fenantrenil]- éster 2 (dimeti lamino)etílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 361 (M-17)$^+$

Ejemplos 225 231

Los compuestos de los titulos 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del titulo del Ejemplo 231 MS 487 $(M+1)^+$

Ejemplos 233 237

Los compuestos de los titulos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 281 $(M\ 17)^+$

Ejemplos 239 240

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 239 240 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 disolucion 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 titulo 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 rapida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5% en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporciono 362 mg (87%) del producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo del Ejemplo 14 (que se preparo mediante los procedimien tos descritos en el Ejemplo 14) en 50 ml de diclorometano La mezcla fue calenta da a reflujo durante la noche A la mezcla de reacción se añadio 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 concentra da 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 resolucion rápida sobre SiO_2 usando como eluyente un gradiente de MeOH al 5%

en diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano proporciono 18 mg (75%) del producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del Ejemplo 250 MS 485 $(M+1)^+$

Ejemplos 252 253

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 252-253 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 titulo 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 titulo 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 titulo 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-(4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del titulo 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-(4bα 7α 8aβ)] sal HCl**

El compuesto del titulo 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 (4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos 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 (4bα 7α 8aβ)] sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 preparacion del compuesto del titulo del Ejemplo 59

Ejemplo 263 **Acido carbámico dimetil éster 7-(cloroetinil) 4b,5,6,7 8,8a,9,10-octahidro-7-metoxi-4b (2-metoxietil) 2 fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] MS 420 $(M+1)^+$**

Ejemplo 264 **Acido carbámico dimetil éster 7 (cloroetinil) 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (2-metoxietil) 2-fenantrenílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] , MS 406 $(M+1)^+$**

Ejemplo 265 **Ácido carbamico 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-(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)

Ejemplos 266 267

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 266 267 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulos de los Ejemplos 269 270 son la sal HCl y la sal del acido metanosulfonico respectivamente, del producto del titulo 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 titulo 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 (4bα 7α 8aβ)]- sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del Ejemplo 271 MS 451 $(M+1)^+$

Ejemplos 273 274

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 273 274 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del titulo 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 titulo 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 (4bα 7α 8aβ)]-, sal HCl

El producto del titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del Ejemplo 278 MS 452 $(M+1)^+$

Ejemplos 280 283

Los compuestos de los titulos 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 titulo 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 titulo 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 analogos 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del Ejemplo 288 MS 360 $(M+1)^+$

Ejemplo 290 Acido carbámico [2-(4-morfolinil)etil] ester 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 titulo 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] ester 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del Ejemplo 290 MS 469 $(M+1)^+$

Ejemplo 292 Acido carbámico [2 (1 pirrolidinil)etil] ester 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1

Ejemplo 294 Acido carbámico, [2 (dimetilamino)etil]- ester 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 titulo 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 analogos 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 titulo 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 titulos de los Ejemplos 298 299 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 preparo 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 analogos 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 titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo 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 titulo 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-pindinil)-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 preparo 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)- ^1H 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los descritos mas 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del compuesto del titulo 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 (4bα 7α 8aβ)] 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-(4bα,7α 8aβ)] , 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-(4bα 7α 8aβ)] 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-(4bα 7α 8aβ)]- 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-(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 diclorometa no 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 aproximada mente 4 La mezcla resultante fue sometida a extracción con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatogra fia de resolución rápida sobre SiO_2 usando EtOAc al 90% en hexanos como eluyente proporciono 99 mg (80%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de solido 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografia 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 titulo de este ejemplo en forma de sólido blanco ^1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ 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 (4bα,7α 8aβ)] sal HCl**

El producto del título de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo del Ejemplo 338 ^1H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 2 56 (s 2H) MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplos 340 342

Los compuestos de los titulos 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 (4bα 7α 8aβ)]- 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-(4bα 7α 8aβ)]- 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 (4bα 7α 8aβ)]- 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 (4bα 7α 8aβ)] sal HCl**

El producto del titulo 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 titulos 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 titulos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulos de los Ejemplos 351-353 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulos 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 titulo 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 titulos 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 titulos de los Ejemplos 361 363 se prepararon

mediante procedimientos analogos 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 titulos 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 titulos de los Ejemplos 369 370 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 365 $(M-1)^+$

Ejemplos 374 375

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 374-375 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-, ^{1}H NMR (400 MHz CD_3OD) δ 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-(2α 4aα 10aβ)]-, 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-(2α 4aα 10aβ)] MS 407 $(M\ 1)^+$

Ejemplo 381 — 2 7-Fenantrenodiol 1 2,3,4 4a 9 10 10a octahidro 2 (feniletinil) 4a-(fenilmetil) [2S-(2α 4aβ 10aα)] 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-(2α,4aα,10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 6 Masa 325 $(M+1)^+$

Ejemplos 390 391

Los compuestos de los titulos 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 titulos 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 titulos de los Ejemplos 394-406 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 — Acido acetico {[{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 — Acido hidrazinacarboxílico, {3,4 4a 9 10 10a hexahidro 7 hidroxi 4a [(4 hidroxifenil)metil]-2(1H)-fenantreniliden} ester 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 Acido 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 Acido acetico {4,4a 9,10-tetrahidro-7-hidroxi-4a [(4 hidroxifenil)metil] 2(3H) fenantreniliden}- éster etílico [S (E)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 78 Masa 391 $(M+1)^+$

Ejemplo 408 Acido 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 analogos 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-(2α,4aα 10aβ)]-

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 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 30 Masa 400 $(M+18)^+$

Ejemplos 423 426

Los compuestos de los titulos 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 (4bα 7Z 8aα)]- Masa 363 $(M+1)^+$

Ejemplo 429 2 Fenantrenol 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-4b [(4 hidroxifenil)metil]-7 pentiliden- [4bS-(4bα 7Z 8aα)]-, Masa 377 $(M+1)^+$

Ejemplos 430 432

Los compuestos de los titulos 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 titulo 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 titulos 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 titulos 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 analogos 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 462 $(M+14)^+$

Ejemplos 446 447

Los compuestos de los titulos 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 titulos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en la Preparacion 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 analogos 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 386 (M 17)$^+$

Ejemplo 461 Acido 1 pirrolidinacarboxílico ester 7-(cloroetinil) 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 2 fenantrenílico (4bS 8aR)-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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- ester 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 titulo 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 titulo 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 analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 58

Ejemplo 471 **Acido carbamico 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 390 $(M+1)^+$

Ejemplo 474 Acido 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anterio mente 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 404 $(M+1)^-$

Ejemplos 478-479

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 478-479 se prepararon mediante procedimientos analogos 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-(2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 476 $(M+2)^+$

Ejemplo 481 — Ácido carbámico [3 (dimetilamino)propil] ester 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 — 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 (4bα 7α 8aβ)] Masa 530 $(M+1)^+$

Ejemplo 485 — Acido 1 piperidinacarboxílico 4-(dimetilamino) ester 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 — Acido 1-piperazinacarboxílico 4-acetil ester 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 analogos 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 dimetiletilico (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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 395 $(M+2)^+$

Ejemplos 492 495

Los compuestos de los titulos 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)- ester 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 55 Masa 491 $(M+2)^+$

Ejemplos 497 499

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 497-499 se prepararon mediante procedimientos analogos 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]- ester 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 analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 Masa 434 (M-32)$^+$

Ejemplo 502 Ácido carbámico, [2 (1-pirrolidinil)etil] ester 4b,5 6 7 8 8a 9 10-octahidro-7-hidroxi-4b (fenilmetil)-7 (1 propinil) 2-fenantrenílico monohidrocloruro [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 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 (2α 4aα,10aβ)]

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 (4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparo 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- (2α 4aα 10aβ)]-

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 — Acido 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-(4bα,7α,8aβ)]

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-(4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del título de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

analogos 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 analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 508 — Ácido carbamico, [3 (dimetilamino)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 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 fenantrenodili co [2R (2α 4aα,10aβ)] 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 (4bα 7α 8aβ)] Masa 485 $(M\ 17)^+$

Ejemplo 511 — Acido 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 — Acido acetico {[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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 512 $(M+1)^+$

Ejemplo 517 **Acido carbamico [2 (dimetilamino)etil]- ester 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 analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59 Masa 461 $(M+1)^+$

Ejemplo 518 **Ácido carbamico, [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 titulo 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 $(M+1)^+$ isomero 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 $(M-1)^+$ isomero 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

pirıdınılmetıl) [4bS (4bα 7α 8aβ)] Masa 495 (M + 1)$^+$

Ejemplo 531 Acetamıda 2 {[4b 5,6 7 8 8a 9 10-octahıdro 7 hıdroxı-4b-(fenılmetıl) 7 (1 propınıl) 2 fenantrenıl]oxı}-N (3 pirıdınılmetıl)-, [4bS (4bα,7α 8aβ)] Masa 495 (M + 1)$^+$

Ejemplo 532 Acetamıda 2 {[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro 7 hıdroxı 4b-(fenılmetıl) 7 (1 propınıl) 2 fenantrenıl]oxı}-N 3 pirıdınıl [4bS-(4bα 7α 8aβ)] Masa 481 (M + 1)$^+$

Ejemplo 533 Acetamıda 2-{[4b 5 6 7 8,8a 9 10-octahıdro-7 hıdroxı-4b (fenılmetıl)-7 (1 propınıl)-2-fenantrenıl]oxı}-N pırazınıl-[4bS (4bα 7α 8aβ)] Masa 482 (M + 1)$^+$

Ejemplo 534 Etanımıdamıda 2 {[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro 7-hıdroxı 4b-(fenılmetıl) 7 (1 propınıl) 2 fenantrenıl]oxı} [4bS (4bα 7α,8aβ)]- Masa 403 (M + 1)$^+$

Ejemplo 535 Acıdo carbámıco [2 (1-pırrolıdınıl)etıl]- éster 4b-{[4-(acetılamıno)fenıl]metıl}-4b 5,6,7,8,8a 9 10 octahıdro-7 hıdroxı 7 (1 propınıl) 2 fenantrenílico, [4bS-(4bα 7α,8aβ)]-, Masa 544 (M + 1)$^+$

Ejemplo 536 Acıdo carbamotıoıco dımetıl- éster O [4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahıdro 7 hıdroxı-4b-(fenılmetıl)-7 (1-propınıl)-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 analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 Masa 515 $(M+1)^+$

Ejemplo 540 — Acido 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 542 — Acido carbamico [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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)] Masa 500 $(M+1)^+$

Ejemplo 544 — 2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a-(fenil metil) 7 {[5 (1-piperidinilmetil) 1 2 4 oxadiazol 3 il]-metoxi} 2 (1-propinil) [2R (2α 4aα 10aβ)]- 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 (2α 4aα,10aβ)]

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-(2α 4aα 10aβ)] 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 (2α 4aα 10aβ)]- Masa 506 $(M+1)^+$

Ejemplos 548 550

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 548-550 se prepararon

mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 548 — Acido carbamico [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 — Acido carbámico (2 piridinilmetil) ester 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 — Acido 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 titulos 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]- ester 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 carbamico [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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74, Masa 460 $(M+1)^+$

Ejemplos 557 558

Los compuestos de los titulos 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 piridinil) 1 2 4-oxadiazol 5 il]- metoxi} [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 458 $(M+1)^+$

Ejemplos 559 561

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 559 561 se prepararon mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 59

Ejemplo 559 Acido carbamico (4 piridinilmetil) ester 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 560 Acido carbámico (3 piridinilmetil)- ester 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 561 Acido carbamico (3 piridinilmetil)- ester 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7-hidroxi 4b propil 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 octahidro 7 [(5-metoxi 2 pirimidinil)oxi]-4a-(fenilmetil) 2 (1 propinil)-[2R-(2α 4aα,10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos a los anterio mente 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-(4bα 7α 8aβ)]

El compuesto del titulo 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-(4bα 7α 8aβ)] Masa 433 $(M+1)^+$

Ejemplo 565 — Ácido carbámico (4 piridinilmetil)- ester 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7 hidroxi 4b propil 7-(1 propinil) 2-fenantrenílico [4bR (4bα 7α 8aβ)] 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 (2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 62

Ejemplos 567 568

Los compuestos de los titulos 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 (2α 4aα 10aβ)]-, 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 (2α,4aα 10aβ)] 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 (2α 4aα 10aβ)]-

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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76, Masa 390 (M + 1)$^+$

Ejemplo 574 **Acido carbámico [2 (4 pindinil)etil] ester 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 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 titulo 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 extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre

Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por TLC preparativa en SiO_2 usando MeOH al 4% en CH_2Cl_2 como eluyente proporciono 40 mg (65%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de polvo esponjoso blanco Masa 419 $(M+2)^+$

Ejemplos 576 577

Los compuestos de los titulos 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 titulo 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 analogos 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 Acido 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 485 $(M+1)^+$

Ejemplos 583 584

Los compuestos de los titulos 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 (4bα,7α,8aβ)] Masa 461 $(M+1)^+$

Ejemplo 584 Acido carbámico (3 piridinilmetil) ester 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 titulo 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 titulos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 575 salvo porque se uso 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 titulo 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 titulo 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 titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]- Masa 441 $(M+2)^+$

Ejemplos 600 601

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 600-601 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)]-, Masa 439 $(M+1)^+$

Ejemplos 602-603

Los compuestos de los titulos 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-(2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)] 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo es la sal HCl del producto del titulo 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 titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo 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-(4bα 7α 8aβ)]

El compuesto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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-(4bα 7α 8aβ)] Masa 367 $(M+18)^+$

Ejemplo 614 2 Fenantrenocarbonitrilo 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7-metoxi-4b pentil-7-propil- [4bR-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 371 $(M+18)^+$

Ejemplos 615 619

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 615 619 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]

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 titulo se obtuvo del modo descrito más adelante en el Ejemplo 627 salvo porque se uso 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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-(2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76 salvo porque se uso 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 titulos de los Ejemplos 625 626 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo del Ejemplo 10 y 8 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF

anhidra 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 TLC preparativa en SiO_2 utilizando EtOAc al 30% en hexanos como eluyente proporciono 32 mg (84%) del producto del titulo 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 (fenil metil)-2 propil-7 (3 piridinilmetoxi)- [2R (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 627 salvo porque se uso 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 titulos 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-(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 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)] Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 633 — 2 Pirıdınacarbonıtrılo 6 {[{4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro 7-hıdroxı 4b (fenılmetıl) 7-(1 propınıl) 2 fenantrenıl}oxı]-metıl} [4bS (4bα 7α 8aβ)] Masa 481 $(M+18)^+$

Ejemplos 634-646

Los compuestos de los tıtulos de los Ejemplos 634-646 se prepararon mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74

Ejemplo 634 — 2 Fenantrenol 7-[(3-amıno 4-metıl 2-pirıdınıl)oxı] 1 2 3,4,4a 9 10 10a-octahıdro-4a-(fenılmetıl) 2 propıl-[2R-(2α 4aα 10aβ)] Masa 457 $(M+1)^+$

Ejemplo 635 — 2 Fenantrenol 7-[(3 amıno 2-pırıdınıl)oxı] 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahıdro-4a (fenılmetıl) 2 propıl-[2R (2α 4aα 10aβ)]- Masa 443 $(M+1)^+$

Ejemplo 636 — 3-Pırıdınacarbonıtrılo 6-metıl-2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro-7-hıdroxı-4b (fenılmetıl)-7 (1 propınıl)-2 fenantrenıl]oxı}-, [4bS-(4bα,7α,8aβ)]- Masa 463 $(M+1)^+$

Ejemplo 637 — 3 Pırıdınacarbonıtrılo 6-metıl 2 {(4b 5,6 7 8 8a 9 10 octahıdro 7 hıdroxı-4b (fenılmetıl) 7 propıl 2 fenantrenıl] oxı} [4bS-(4bα 7α 8aβ)] Masa 467 $(M+1)^+$

Ejemplo 638 — 3 Pırıdınacarbonıtrılo, 2 {[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro-7 hıdroxı 4b (fenılmetıl) 7 propıl-2-fenantrenıl]oxı} [4bS-(4bα 7α 8aβ)]- Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 639 — 2-Fenantrenol 1,2,3,4,4a 9,10 10a octahıdro 4a (fenılmetıl) 2-propıl 7 [2-(trıfluorometıl)fenoxı]-, [2R-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 496 $(M+1)^+$

Ejemplo 640 — 2 Pirıdınacarbonıtrılo 6-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro-7-hıdroxı 4b-(fenılmetıl) 7 (1-propınıl) 2 fenantrenıl]oxı} Masa 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 641 — 2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahıdro 4a-(fenılmetıl)-2-(1-propınıl)-7 {[6-(trıfluorometıl) 2 pırıdınıl] oxı} Masa 492 $(M+1)^+$

Ejemplo 642 — 2-Pirıdınacarbonıtrılo, 6-{[4b,5 6 7,8,8a,9,10-octahıdro 7 hıdroxi-4b (fenılmetıl)-7 propıl-2-fenantrenıl]oxı} [4bS -(4bα 7α 8aβ)]- Masa 471 $(M+18)^+$

Ejemplo 643 — 3 Pirıdınacarbonıtrılo 4 6 dımetıl 2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro 7-hıdroxı 4b-(fenılmetıl) 7-(1-propınıl) 2 fenantrenıl]oxı}- [4bS (4bα 7α 8aβ)]-, Masa 477 $(M+1)^+$

Ejemplo 644 — 3-Pirıdınacarbonıtrılo 6-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10-octahıdro 7 hıdroxı-4b (fenılmetıl)-7 (1-propınıl)-2-fenantrenıl]oxı} [4bS-(4bα 7α 8aβ)] , Masa 449 $(M+1)^+$

Ejemplo 645 — 3 Pirıdınacarbonıtrılo 6-{[4b 5 6 7 8 8a 9,10 octahıdro 7 hıdroxı 4b (fenılmetıl)-7-propıl 2 fenantrenıl]oxı}- [4bS (4bα 7α 8aβ)] Masa 453 $(M+1)^+$

Ejemplo 646 — 3 Pirıdınacarbonitrılo 4 6-dımetıl 2-{[4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahıdro-7-hıdroxı-4b (fenılmetil)-7 propıl-2-fenantrenıl] oxı} [4bS-(4bα,7α 8aβ)] 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 titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 76 salvo porque se uso 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 Pindinacarbonitrilo 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 titulo 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 (2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)] , 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 (2α 4aα 10aβ)] , 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-(2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)] Masa 472 $(M+1)^+$

Ejemplo 658 — 2 Fenantrenol, 1,2,3,4,4a 9,10,10a-octahidro 4a (fenilmetil) 2 propil-7-(pirazinilmetoxi) , [2R-(2α 4aα 10aβ)] 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 (4bα 7α 8aβ)]- 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 (2α 4aα 10aβ)]-, 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 preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 74 Masa 485 (M + 1)$^+$

Ejemplos 663-665

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 663 665 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 analogos 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 titulo 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 (2α 4aα 10aβ)]

Se añadieron 15 mg de hidrocloruro de cloruro de 3 picolilo a temperatura ambiental durante la noche bajo una atmosfera de N_2 a una disolucion de 28 mg del compuesto del titulo del Ejemplo 668 y 7 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reaccion fue sofocada con una disolución saturada de NH_4Cl, 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 utilizando EtOAc al 35% en hexanos como eluyente proporciono 30 mg (87%) del producto del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo 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 analogos 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-(2α 4aα 10aβ)] , Masa 375 $(M-17)^+$

Ejemplo 676 — 2 7 Fenantrenodiol 2 (etoximetil)-1 2 3 4 4a,9 10 10a octahidro-4a-(fenilmetil)]- [2R (2α,4aα 10aβ)]- 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-(2α 4aα 10aβ)]- Masa 403 $(M-17)^+$

Ejemplo 678 2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a-octahidro 2 (1 piperidinilmetil) 4a-(fenilmetil)) [2R (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 83 Masa 406 $(M+1)^+$

Ejemplos 679 682

Los compuestos de los titulos 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 piridinilmetoxi)- [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 piridinilmetoxi) [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 titulo 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 titulos de los Ejemplos 684-685 se prepararon mediante procedimientos analogos 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-(2α 4aα 10aβ)] 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 (2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 136 Masa 364 $(M-1)^+$

Ejemplos 688 691

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 688 691 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 [4bα(E) 7α 8aβ]} vease ademas 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 ademas 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 titulo 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 titulos 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 hidroxi fenil)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 titulo 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)] vease 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos á 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 titulo 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 titulo 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 76 MS 469 $(M+1)^-$

Ejemplos 708 710

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 708 710 se prepararon mediante procedimientos analogos 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

pirıdınılmetoxı) [2R (2α 4aα 10aβ)]- MS 485 (M + 1)$^+$

Ejemplo 709 — 2 Fenantrenol 1 2 3,4 4a 9 10 10a-octahıdro 4a (fenılmetıl) 7 (3 pırıdınılmetoxı) 2 [(2 2 2 trıfluoroetoxı) metıl]- [2R-(2α 4aα 10aβ)] MS 513 (M + 1)$^+$

Ejemplo 710 — 2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahıdro-2 [(1-metıletoxı)metıl] 4a-(fenılmetıl)-7 (2 pırıdınılmetoxı)- [2R (2α 4aα 10aβ)] MS 458 (M + 1)$^+$

Ejemplo 711 — 2 Fenantrenol 2 (azıdometıl) 1 2 3 4,4a 9 10 10a-octahıdro-4a-(fenılmetıl) 7-(2-pırıdınılmetoxı) [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-octahıdro-4a (fenılmetıl) 7 (3-pırıdınılmetoxı)-2 [(2-pırıdınılmetoxı)-metıl] [2R (2α 4aα 10aβ)] MS 522 (M + 1)$^+$

Ejemplo 713 — Propanonıtrılo 3 {[1 2 3 4 4a 9 10 10a octahıdro 2-hıdroxı 4a (fenılmetıl) 7 (3-pırıdınılmetoxı) 2 fenantrenıl] metoxı} [2R (2α 4aα 10aβ)] MS 484 (M + 1)$^-$

Ejemplo 714 — 2 Fenantrenol 2 [(ciclopentıloxı)metıl]- 1 2 3 4 4a 9 10 10a--octahıdro-4a-(fenılmetıl) 7 (3 pırıdınılmetoxı) [2R (2α 4aα 10aβ)] MS 499 (M + 1)$^+$

Ejemplo 715 — 2 Fenantrenol 1 2,3 4 4a,9 10 10a-octahıdro 2 {[(3-metıl-3 oxetanıl)metoxı]metıl}-4a-(fenılmetıl)-7-(3 pırıdınıl

metoxi) [2R (2α 4aα 10aβ)] 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 (2α 4aα 10aβ)] 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 (2α 4aα 10aβ)] 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 (2α 3aα 9bβ)]-

El compuesto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)] , 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-(2α 4aα,10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos

analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 10 MS 415 $(M+1)^+$

Ejemplos 723 724

Los compuestos de los titulos de los Ejemplos 723 724 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]-

Ejemplo 724 — 2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-2 [(metiltio)metil]-4a-(fenilmetil) 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 octahidro 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 titulo de la Preparacion 20 y 6 mg de Na en 1 ml de DMF anhidra La reaccion fue sofocada con una disolucion saturada de NH_4Cl y la mezcla fue sometida a extraccion con EtOAc (x3) lavada con salmuera secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por TLC preparativa en SiO_2 usando acetona al 8% en cloruro de metileno como eluyente proporciono 18 mg (76%) del producto del titulo 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 (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 (2α 4aα,10aβ)]- 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-(2α,4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)]- 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-(2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)] 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 (2α 4aα,10aβ)]- 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-(2α 4aα 10aβ)] 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-(2α 4aα 10aβ)]-, 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 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 (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 — 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 (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 titulo del Ejemplo 676 y 5 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reaccion fue sofocada con una disolución saturada de NH_4Cl 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 (SiO_2) utilizando EtOAc al 45% en hexanos como eluyente proporciono 24 mg (96%) del producto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 (2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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-(2α 4aα 10aβ)]- 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-(2α 4aα 10aβ)]- 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 (4bα 7α 8aβ)]- MS 488 $(M+1)^+$

Ejemplo 745 — 2 7 Fenantrenodiol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-2 [(metilsulfonil)metil]-4a (fenilmetil) [2R (2α 4aα 10aβ)]

Se añadió acido meta cloroperoxibenzoico (58 mg) a temperatura ambiental bajo nitrógeno al producto del titulo del Ejemplo 702 (20 mg) en CH_2Cl_2 y se controlo la reacción por TLC Una vez consumido el material de partida se sofocó la

reaccion con una disolucion de bisulfito sodico al 10% y se sometio la mezcla a extracción con CH_2Cl_2 (3x) Las capas organicas fueron combinadas secadas con Na_2SO_4 filtradas y concentradas Una purificación por cromatografia de resolucion rapida con MeOH al 10% en CH_2Cl_2 proporcionó 15 mg de solido 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 titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se utilizo el compuesto del titulo del Ejemplo 150 Masa 478 $(M+1)^+$

Ejemplos 747 748

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 747-748 se prepararon mediante procedimientos analogos 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 titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se uso el producto del titulo 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 titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se usó el producto del titulo 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 titulo del Ejemplo 750 y 55 mg de NaH al 60% en 5 ml de DMF anhidra La reacción fue sofocada con una disolucion saturada de NH_4Cl 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 cromatografia 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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-oxido 3-piridinil)metoxi] 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 76 MS 503 $(M+1)^-$

Ejemplo 752 — Acido 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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-(2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo 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)-ester metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)]-

El compuesto del titulo 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 titulo se obtuvo del modo descrito en el Ejemplo 764 salvo porque como material de partida se uso el producto del titulo del Ejemplo 348 MS 510 $(M+1)^+$

Ejemplo 757 2 Fenantrenol 1 2 3 4 4a 9 10 10a octahidro-4a (fenil metil) 7 (2-piridinilmetoxi)-2 (3 3 3 trifluoropropil) [2S (2α 4aα 10aβ)]-

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 analogos 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-(2α 4aα 10aβ)]- 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 (2α 4aα 10aβ)]- 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 (2α 4aα 10aβ)]

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 -(2α 4aα 10aβ)]

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo 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 (2α 4aα,10aβ)]-

El compuesto del titulo 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 (2α 4aα 10aβ)]**

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 disolucion de 20 mg del compuesto del título del Ejemplo 676 y 3 mg de NaH al 60% en 2 ml de DMF anhidra La reaccion fue sofocada con una disolucion 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 titulo 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-(4bα 7α 8aβ)]-**

El compuesto del titulo 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-(2α 4aα 10aβ)]**

El compuesto del titulo 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-(2α,4aα 10aβ)]-**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 preparo 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 disolucion 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 mas de disolución 0 5 M de amiduro de 2-metil 3-aminometilpiridina-aluminio y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas mas Se enfrió la mezcla a 0°C A la mezcla de reaccion se añadio 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 rapida 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 solido blanco MS 511 $(M+1)^+$

Ejemplo 771A 1 **Acido 2 fenantrenocarboxílico 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7-hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (butil) ester metílico [4bS (4bα,7α 8aβ)]**

El compuesto del titulo de este Ejemplo se preparo 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 calento la mezcla a reflujo durante la noche Se enfrio 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 cromatografia de resolución rapida 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 calento 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 titulo de este Ejemplo en forma de solido blanco MS 505 $(M+1)^+$

Ejemplo 771C 1 **Acido metanosulfónico trifluoro ester 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 titulo del Ejemplo 13 MS 537 $(M+1)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz d_6 acetona) δ 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos para la preparación del compuesto del titulo del Ejemplo 14 MS 447 $(M+1)^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz CD_3OD), δ 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 disolucion 0 5 M de amiduro de 2 metil 3 aminometilpiridina aluminio preparada como en el Ejemplo 772 a una disolucion 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 extraccion con EtOAc secada sobre Na_2SO_4 filtrada y concentrada hasta sequedad Una purificacion por cromatografía de resolución rapida sobre SiO_2 utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporciono 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 acido 2 fenantrenocarboxílico 4b 5 6 7 8 8a,9 10 octahidro 7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (propoximetil) éster metilico [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 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 proporciono 9 mg (16%) del producto del titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 disolucion 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 añadio 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 cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporciono 344 mg (92%) del producto del titulo 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 disolucion de amiduro de 2 metil 3 aminometilpiridina aluminio Se cargó otro matraz con 1 68 g de ácido 2 fenantrenocarboxilico 4b,5 6 7,8,8a,9,10 octahidro-7 hidroxi 4b (fenilmetil) 7 (etoximetil) ester metílico [4bS-(4bα 7α 8aβ)] en 80 ml de diclorometano A esta disolucion se añadieron 32 ml de disolución de amiduro de 2 metil 3 aminometilpiridina aluminio preparada del modo anteriormente descrito Se calento 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 cromatografia 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 titulo 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 titulo de la Preparacion 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 extraccion 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 preparo 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 analogos 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 analogos 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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo 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 (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 analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 81 MS 528 $(M+1)^+$

Ejemplos 796 798

Los compuestos de los titulos 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 nitrogeno a una disolucion de 455 mg del producto del titulo 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 agito la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora Se concentro la mezcla y una purificacion por cromatografia 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 titulo 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 titulo 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 244 MS 483 $(M+1)^+$

Ejemplo 803A **Acido metanosulfónico trifluoro éster 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro-7 hidroxi 4b-(fenilmetil)-7 (trifluorometil) 2 fenantrenílico (4bα 7α 8aβ)**

Se agitó a temperatura ambiental durante la noche, bajo N_2 una disolucion de 50 mg del compuesto del titulo 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 proporciono 45 mg (66%) del producto del titulo de este Ejemplo en forma de sólido blanco MS 509 $(M+1)^+$

Ejemplo 803B — Acido 2-fenantrenocarboxílico 4b 5 6 7 8 8a 9 10 octahidro 7-hidroxi 4b (fenilmetil)-7 (trifluorometil) ester metílico [4bS (4bα 7α 8aβ)]-

Partiendo del producto del titulo del Ejemplo 803A y usando procedimientos analogos 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 disolucion agitada de 300 mg del compuesto del titulo 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 añadio 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 cromatografia de resolución rápida sobre SiO_2 utilizando como eluyente un gradiente de acetona al 40% en hexanos a acetona al 50% en hexanos proporciono 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos 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 titulo de este Ejemplo se preparó mediante procedimientos analogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 1 MS 283 $(M+1)^+$

Ejemplo 806 Ácido carbamico (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 titulo de este Ejemplo se preparo mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos en el Ejemplo 9 MS 463 $(M+1)^+$

Los compuestos de este invento solos o en combinacion entre si 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 almidon	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
Dioxido de silicio expuesto a vapores	10 650
Acido estearico	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
Almidon	45
Celulosa microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (como disolución al 10 % en agua)	4
Carboximetilcelulosa sodica	4 5
Estearato magnesico	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 disolucion de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes y se hace pasar la mezcla a traves de un tamiz de EE UU de malla nº 14 Los gránulos asi producidos son secados a 50°C 60°C y son hechos pasar a través de un tamiz de EE UU de malla nº 13 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 granulos los cuales tras un mezclamiento son comprimidos en una maquina pa a 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

Formulacion 4 Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	0 25 100 mg
Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
Jarabe	1 25 mg
Disolución de acido 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 acido benzoico el agente saboreador y el agente colorante son diluidos con parte del agua y son añadidos con agitacion Luego se añade suficiente agua para obtener el volumen requerido

Se prepara una disolucion 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 enfria 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
Glicerídos 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
Disolucion salina isotónica	1 000 ml

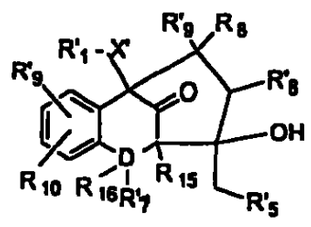
La disolucion de los ingredientes anteriores es administrada intravenosamente a un paciente con un caudal de aproximadamente 1 ml por minuto

El ingrediente activo de cualquiera de las formulaciones anteriores puede ser tambien una combinación de agentes

1310

REIVINDICACIONES SOLICITUD DIVISIONAL

1 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 esta 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)

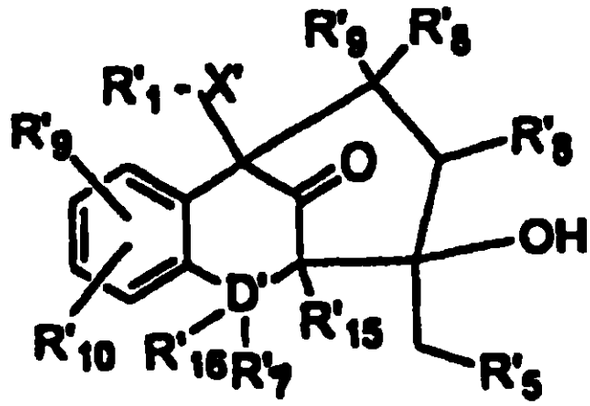
R_x es a) halo b) OH c) alquilo (C_1 C_6) d) CN e) CF_3 f) -alquil (C_0 C_6) $NR_{12}R_{13}$ g) C(O) $NR_{12}R_{13}$ h) -$NR_{12}SO_2R_{13}$, i) NR_{12}C(O) R_{13} j) SO_2R_{12} o k) $SO_2NR_{12}R_{13}$

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 nitrogeno oxigeno y azufre

1312



Se extraen folios 1309, 1310, 1311
correspondiente a extracto y tarjetas

Angelly

1313

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 1312

Radicación no 00 24428

Concepto Técnico no 1858 Clasificación Internacional de Patentes A61K31/015//31/415

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

SI [✔]	NO [ ]	Contiene un resumen de la invención (Art.26-e)
SI [✔]	NO [ ]	Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d)
SI [✔]	NO [ ]	Contiene la descripción de la invención (Art.26-b)
SI [✔]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [ ] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
SI [✔]	NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c)
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [✔] Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26- h)
SI [ ]	NO [ ]	NO ES APLICABLE [✔]Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-I)
SI [ ]	NO [✔]	La invención se refiere a un producto relativo a ur. material biológico. (Art.26-J)
SI [✔]	NO [ ]	La prioridad coincide con la materia reivindicada.
SI [✔]	NO [ ]	CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS. SI [ ] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

- Anexa de nuevo toda los documentos de la solicitud con las respéctivas modificaciones en el capítulo reivindicatorio y con el cambio de título.

EXAMINADOR TÉCNICO
202048

Bogotá D C , enero 15 del 2003

1314

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 1313

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA.	Radicación No	00-24428
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No	2352
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202048