443

00437

Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

AS: 90.514

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

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

REF: Expediente No. 03 022.965 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL a nombre de BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY
Titulada: COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS FUNDIDOS DE SUCCINIMIDA Y SUS ANÁLOGOS, MODULADORES DE LA FUNCIÓN NUCLEAR RECEPTORA DE HORMONAS

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003, obrando como apoderado de la Sociedad BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY, según lo acredita el documento de poder protocolizado en esa División bajo el No. 19358 me permito anexar al presente escrito los siguientes documentos:

1. Traducción del inglés al castellano de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones).

De la señora jefe atentamente,

RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
Cra 7a. No. 16-56 Piso 9

Bogotá, Abril 14, 2003
CPB/hsr

00436

Compuestos de Succinimida Heterocíclicos Fusionados y Sus Análogos, Moduladores de Función de Receptor Hormonal Nuclear

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de los Estados Unidos Serial No. 60/233,519, presentada el 19 de septiembre de 2000, de la Solicitud de los Estados Unidos Serial No. 60/284,730, presentada el 18 de abril de 2001, y de la Solicitud de los Estados Unidos Serial No. 60/284,438, presentada el 18 de abril de 2001, solicitudes provisionales que se incorporan aquí por referencia en su integridad.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con compuestos cíclicos fusionados, con métodos de usar dichos compuestos en el tratamiento de condiciones asociadas con receptores hormonales nucleares tales como cáncer, y con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Antecedentes de la Invención

Receptores hormonales nucleares (NHR's) constituyen una extensa superfamilia de factores de transcripción específicos de secuencia y dependientes de ligando. Miembros de esta familia influyen en la transcripción ya sea directamente, mediante unión específica a los genes blanco de promotor (Evans, en *Science* **240**: 889-895 (1988)), o indirectamente, mediante interacciones proteína-proteína con otros factores de transcripción (Jonat y colaboradores, *Cell* **62**: 1189-1204 (1990), Schuele y colaboradores, *Cell* **62**: 1217-1226 (1990), y Yang-Yen y colaboradores, *Cell* **62**: 1205-1215 (1990)). La superfamilia de receptores hormonales nucleares (también conocida en el arte como la "superfamilia de receptores hormonales esteroides/tiroideos ") incluye receptores para una variedad de ligandos hidrofóbicos, incluyendo cortisol, aldosterona, estrógeno, progesterona, testosterona, vitamina D3, hormona tiroidea y

ácido retinoico (Evans, 1988, más arriba). Aparte de estos receptores hormonales nucleares convencionales, la superfamilia contiene un número de proteínas que no tienen ligandos conocidos, denominadas receptores hormonales nucleares huérfanos (Mangelsdorf y colaboradores, *Cell* **83**: 835-839 (1995), O'Malley y colaboradores, *Mol. Endocrinol.* **10**: 1293 (1996), Enmark y colaboradores, *Mol. Endocrinol.* **10**, 1293-1307 (1996) y Giguere, *Endocrin. Rev.* **20**, 689-725 (1999)). Los receptores hormonales nucleares convencionales son generalmente transactivadores en presencia de ligando, y pueden ser o bien represores activos o bien transcripcionalmente inertes en ausencia de ligando. Algunos de los receptores huérfanos se comportan como si fueran transcripcionalmente inertes en ausencia de ligando. Otros, sin embargo, se comportan ya sea como activadores constitutivos o represores. Estos receptores hormonales nucleares huérfanos o bien se encuentran bajo el control de ligandos ubícuos que no han sido identificados, o bien no necesitan unir un ligando para ejercer estas actividades.

En común con otros factores de transcripción, los receptores hormonales nucleares tienen una estructura modular, estando conformados por tres dominios distintos: un dominio N-terminal de tamaño variable que contiene una función de activación transcripcional en AF-1, un dominio de unión de ADN altamente conservado y un dominio de unión de ligando moderadamente conservado. El dominio de unión de ligando no sólo es responsable de unir el ligando específico sino que contiene además una función de activación transcripcional llamada AF-2 y un dominio de dimerización (Wurtz y colaboradores, *Nature Struc. Biol.* **3**, 87-94 (1996), Parker y colaboradores, *Nature Struc. Biol.* **3**, 113-115(1996) y Kumar y colaboradores, *Steroids* **64**, 310-319 (1999)). Aunque la secuencia proteínica general de estos receptores puede variar significativamente, todos comparten tanto un arreglo estructural común indicativo de divergencia de un arquetipo ancestral, como homología sustancial (especialmente, identidad de secuencia) en el dominio de unión de ligando.

Los receptores hormonales nucleares de unión de esteroide (SB-NHR's) comprenden una subfamilia de receptores hormonales nucleares. Estos receptores están relacionados en que comparten una homología de secuencia más marcada entre sí, particularmente en el dominio de unión de ligando (LBD), que con respecto a los demás miembros de la superfamilia NHR (Evans, 1988, más arriba) y todos ellos utilizan ligandos a base de esteroide. Algunos ejemplos de esta subfamilia de NHR's son el receptor de andrógeno (AR), el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR), el receptor glucocorticoide (GR), el receptor mineralocorticoide (MR), el receptor de aldosterona (ALDR) y el receptor esteroide y xenobiótico (SXR) (Evans y colaboradores, WO 99/35246). Basados en la marcada homología de secuencia en el LBD, varios receptores huérfanos pueden ser también miembros de la subfamilia SB-NHR.

Consistente con la alta homología de secuencia encontrada en el LBD para cada uno de los SB-NHR's, los ligandos naturales para cada uno se derivan de un núcleo esteroide común. Ejemplos de algunos de los ligandos a base de esteroide utilizados por miembros de los SB-NHR's incluyen cortisol, aldosterona, estrógeno, progesterona, testosterona y dihidrotestosterona. La especificidad de un ligando particular a base de esteroide para un SB-NHR versus otro se obtiene por sustitución diferencial cerca del núcleo esteroide. Una unión de alta afinidad a un SB-NHR particular, acoplada con una elevada especificidad de nivel para ese SB-NHR particular, puede lograrse con tan sólo cambios estructurales menores cerca del núcleo esteroide (por ejemplo, Waller y colaboradores, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 137, 219-227 (1996) y Mekenyan y colaboradores, *Environ. Sci. Technol.* 31, 3702-3711 (1997), afinidad de unión para progesterona hacia el receptor de andrógeno comparada con testosterona).

Numerosos agonistas y antagonistas esteroides y no esteroides derivados sintéticamente se han descrito para los miembros de la familia SB-NHR. Muchos de estos ligandos de agonistas y antagonistas se emplean clínicamente en el hombre para tratar una variedad de condiciones médicas. RU486 es un ejemplo de un agonista sintético del PR, que se utilice como

un agente de control de la natalidad (Vegeto y colaboradores, *Cell* **69**: 703-713 (1992)), y flutamida es un ejemplo de un antagonista del AR, que se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata (Neri y colaboradores, *Endo.* **91**, 427-437 (1972)). Tamoxifeno es un ejemplo de un modulador específico de tejidos de la función del ER, que se emplea en el tratamiento del cáncer de seno (Smigel, *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 647-648 (1998)). El tamoxifeno puede funcionar como un antagonista del ER en tejido mamario actuando simultáneamente como un agonista del ER en el hueso (Grese y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 14105-14110 (1997)). Debido a los efectos selectivos del tejido observados para el tamoxifeno, este agente y agentes como él se designan como "agonista parcial "o antagonista parcial". Además de los ligandos no endógenos derivados sintéticamente, pueden obtenerse ligandos no-endógenos para NHR's de fuentes alimenticias (Regal y colaboradores, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **223**, 372-378 (2000) y Hempstock y colaboradores, *J. Med. Food* **2**, 267-269 (1999)). Los fitoestrógenos flávanoides son un ejemplo de un ligando no natural para SB-NHR's que se obtienen fácilmente de una fuente alimenticia tal como la soya (Quella y colaboradores, *J. Clin. Oncol.* **18**, 1068-1074 (2000) y Banz y colaboradores, *J. Med. Food* **2**, 271 -273 (1999)). La capacidad de modular la actividad transcripcional de NHR individuales mediante la adición de un ligando de molécula pequeña, los hace blancos ideales para el desarrollo de agentes farmacéuticos para una variedad de estados patológicos.

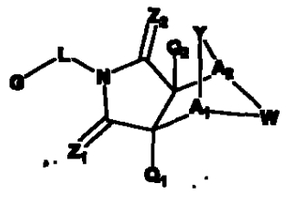
Como se mencionó más arriba, ligandos no naturales pueden crearse sintéticamente para servir como moduladores de la función de NHR's. En el caso de SB-NHR's, la creación de un ligando no natural puede incluir la identificación de una estructura de núcleo que imita el sistema de núcleo esteroide natural. Esto puede lograrse mediante detección sistemática aleatoria contra varios SB-NHR's o mediante aproximaciones dirigidas empleando las estructuras de cristal disponibles de una variedad de dominio de unión de ligandos NHR (Bourguet y colaboradores, *Nature* **375**, 377-382 (1995), Brzozowski, y colaboradores, *Nature* **389**, 753-758 (1997), Shiau y

colaboradores, *Cell* **95**, 927-937 (1998) y Tanenbaum y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 5998-6003 (1998)). La sustitución diferencial cerca de un núcleo mímico esteroide similar puede proveer agentes con selectividad para un receptor versus otro. Además, dichas modificaciones pueden emplearse para obtener agentes con actividadagonista o antagonista para un SB-NHR particular. La sustitución diferencial cerca del núcleo mímico esteroide puede resultar en la formación de una serie de agonistas y antagonistas de alta afinidad con especificidad para, por ejemplo, ER versus PR versus AR versus GR versus MR. Se ha informado una metodología similar de sustitución diferencial, por ejemplo, para moduladores a base de quinolina de NHR esteroide en *J. Med. Chem.*, **41**, 623 (1999); WO 9749709; US 5696133; US 5696130; US 5696127; US 5693647; US 5693646; US 5688810; US 5688808 y WO 9619458, todas incorporadas aquí por referencia.

Los compuestos de la presente invención comprenden un núcleo que sirve como imitador esteroide, y son útiles como moduladores de la función de receptores hormonales nucleares de unión esteroide, así como otros NHR descritos a continuación.

Sumario de la Invención

La presente invención provee compuestos cíclicos fusionados de la siguiente fórmula I y sus sales, compuestos que son especialmente útiles como moduladores de la función de receptores hormonales nucleares:



(I)

Tal como se usa en fórmula I, y a todo lo largo de la especificación, los símbolos tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario, y se seleccionan, para cada ocurrencia, en forma independiente:
G es un grupo arilo o heterociclo (por ejemplo, heteroarilo), donde dicho

grupo es mono o policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones, preferiblemente con hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, halo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, CN, $R^1OC=O$, $R^1C=O$, $R^1C=S$, $R^1HNC=O$, $R^1R^2NC=O$, $HOCR^3R^{3'}$, nitro, R^1OCH_2, R_1O, NH_2, NR^4R^5, SR^1, $S=OR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, $SO_2NR^1R^{1'}$, $(R^1O)R^{1'}O)P=O$, oxo, $(R^1)(R^{1'})P=O$, o $(R^{1'})(NHR^1)P=O$;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S, NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^{7'})n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, C=O, OC=O, $NR^1C=O$, $CR^7R^{7'}$, $C=CR^8R^{8'}$, $R^2P=O$, $R^2P=S$, $R^2OP=O$, $R^2NHP=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, $OP=OR^2$, OSO_2, $C=NR^7$, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido o arilo o arilo sustituido, y J" es $(CR^7R^{7'})n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace;

W es $CR^7R^{7'}$—$CR^7R^{7'}$, $CR^8CR^{8'}$, $CR^7R^{7'}$—C=O, NR^9—$CR^7R^{7'}$, $N=CR^8$, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, S—$CR^7R^{7'}$, SO—$CR^7R^{7'}$, SO_2—$CR^7R^{7'}$, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde cuando W no es NR^9—$CR^7R^{7'}$, $N=CR^8$, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, S—$CR^7R^{7'}$, SO—$CR^7R^{7'}$, SO_2—$CR^7R^{7'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OC=O, $NR^1C=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo

450.00444

sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) o heterociclo sustituido (por ejemplo, heteroarilo sustituido), halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) o heterociclo sustituido (por ejemplo, heteroarilo sustituido), halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5, $NH(CR^7R^7)n$, o $NR^5(CR^7R^7)$ donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o

cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxamina, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1 o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

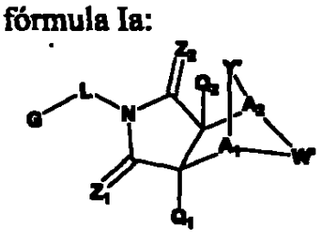
R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro,

hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, $C{=}OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$, o, en donde A_1 o A_2 contiene un grupo R^7 y W contiene un grupo R^7, dichos R^7 grupos de A_1 o A_2 y W juntos forman un anillo heterocíclico;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido, $C{=}OSR^1$, $R^1OC{=}O$, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, SO_2OR^1, $S{=}OR^1$, SO_2OR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, ó $SO_2NR^1R^{1'}$, y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$.

Compuestos en la fórmula I son novedosos, uno de cuyos subgéneros preferidos es la siguiente fórmula Ia:



(Ia)

donde G, L, Z_1, Z_2, A_1, A_2, Q_1 y Q_2 son como se definen más arriba;

Y' es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^{7'})n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O,

SO_2, NH, NR^7, CR^7R^7, $R^2P=O$, $R^2P=S$, $R^2OP=O$, $R^2NHP=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace; y

W' es CR^7R^7—CR^7R^7, CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde, cuando W' no es NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N; o alternativamente,

Y' es NR^7—CR^7R^7 y W' es $CR^8CR^{8'}$; o, alternativamente,

Y' es CR^7R^7—C=O y W' es NR^9—CR^7R^7;

donde R^2, R^6, R^7, $R^{7'}$, R^8, R^9 y $R^{9'}$ son como se definen más arriba y con las condiciones que (1) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es —CH_2-CH_2-, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es fenilo, fenilo monosustituido o fenilo el cual se sustituye con dos o más de los siguientes grupos: metoxi, halo, NO_2, metilo, CH_3-S-, OH, CO_2H, trifluorometilo, -C(O)-C_6H_5, NH_2, 4-7-epoxi, hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)diona, o -C(O)-CH_3;

(2) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1, y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es CR^7, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(3) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es C-CH_3, entonces G-L no es fenilo sustituido con cloro y/o metilo;

(4) cuando Y' es -O- o -S-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es CH o C-alquilo, entonces G-L no es piperazina-alquil- N-sustituida o imidazolidina-alquil- N-sustituida;

(5) cuando Y' es -O-; Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es

CH_2-CH_2, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es oxazol o triazol;

(6) cuando Y' es -O-; Q_1 y Q_2 son hidrógeno o metilo, Z_1 y Z_2 son O W' es CH_2-CH_2, y A_1 y A_2 son CH o C-CH_3, entonces G-L no es tiazol o tiazol sustituido (además, aquellos compuestos donde G-L es tiadiazol opcionalmente sustituido o tiazol parcialmente saturado se retiran opcionalmente por la condición donde A_1 y A_2 son ambos CH);

(7) cuando Y' contiene un grupo J' seleccionado de S, S=O, SO_2, NH, NR^7, R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OSO_2, NHNH, NHR^6, NR^6NH o N=N, W' es $CR^7R^{7'}$—CR^7R^7, y Z_1 y Z_2 son O, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(8) cuando Y' es NR^7, W' es fenilo no sustituido o sustituido, y Q_1 y Q_2 son hidrógeno, entonces Z_1 y Z_2 no son O;

(9) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es dihidroisoxazol que lleva un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es un fenilo sustituido o diclorofenilo;

(10) cuando Y' es O Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es óxido de etileno, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es metilfenilo o clorofenilo;

(11) cuando Y' es NR^7—CR^7R^7, W' es CR^8=$CR^{8'}$, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, A_1 y A_2 son CH, C-CH_3, C-CH_2-C_6H_5 o C-CH_2-CH_3, y Z_1 y Z_2 son O, entonces G-L no es fenilo no sustituido, fenilo monosustituido o metilpiridinilo;

(12) cuando Y' es CR^7R^7—C=O, W' es NR^9—CR^7R^7, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, A_1 y A_2 son CH, y Z_1 y Z_2 son O, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(13) cuando Y' es CHR^7—NR^7 donde R^7 es fenilo no sustituido, metoxi o etoxi y R^7 es fenilo no sustituido, metilo o -C(O)-C_6H_5, W' es dimetoxifenileno o fenileno no sustituido, Z_1 y Z_2 son O, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, y A_1 y A_2 son CH, C-CN, C-C(O)-C_6H_5, o -C(O)-dimetoxifenilo, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(14) el compuesto de fórmula Ia no es 6,10-epitio-4H-tieno-

[3',4':5,6]ciclooct(1,2-*f*]isoindol-7,9(5H,8H)-diona,8-(3,5-diclorofenil)-6,6a,9a,10,11,12,-hexahidro-1,3,6,10-tetrametil-2,2,13-trióxido, (6R,6aR,9aS,10S);

(15) cuando Y' es O, W' es —CH_2-CH_2-, Q_1 y Q_2 son metilo, Z_1 y Z_2 son O, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es fenilo no sustituido, fenilo sustituido con metoxi, fenil-alquil-, o morfolina-alquilo, ni el compuesto está puenteado a sí mismo a través de un grupo L que es alquileno para formar un compuesto bis;

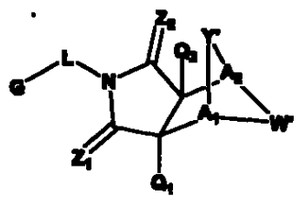
(16) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CR^7R^7- CR^7R^7, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es un grupo fenilo no sustituido;

y

(17) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es ciclopentilo, ciclohexilo, 3-fenil-2-isoxazolina o CR^7R^7-CR^7R^7 donde R^7 y R^7 se definen cada uno independientemente como Cl, Br, H y 4-butirolactona y R^7 y R^7 no son todos simultáneamente H, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es un anillo naftilo no sustituido o un anillo fenilo monosustituido, donde dicho sustituyente es metoxi, Br, Cl, NO_2, metilo, etilo, CH_2-fenilo, S-fenilo, u O-fenilo.

Preferiblemente, compuestos de fórmula I son monoméricos, y no están comprendidos en otros oligómeros o polímeros.

Otro subgénero novedoso preferido es el de la siguiente fórmula Ib:



(Ib)

donde G, Z_1, Z_2, Q_1 y Q_2 son como se definen más arriba;

Y' es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, CR^7R^7, R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N,

cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace; y

W' es CR^7R^7—CR^7R^7, CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—NR^9, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde,

cuando W' no es NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—NR^9, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OP=OOR^2, OP=ONHR^2, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N; o alternativamente,

Y' es CR^7R^7 y W' es NR^9- CR^7R^7;

L es un enlace; y

A_1 y A_2 son como se definen más arriba, especialmente donde A_1 y/o A_2 son alquilo o alquilo opcionalmente sustituido (preferidos aquellos sustituyentes opcionales que son uno o más grupos V^1 definidos más adelante), con la condición que, cuando Y' = O y W' = -CH_2-CH_2-, entonces por lo menos uno de A_1 o A_2 no es CH;

con las condiciones adicionales (2), (3), (6), (7) y (8) indicadas más arriba en el texto.

Los compuestos de fórmula I y sus sales comprenden un núcleo que puede servir como un imitador esteroide (y no requieren la presencia de un esteroide-tipo (por ejemplo, estructura de análogo de ciclopentanoperhidrofenantreno).

Descripción Adicional de la Invención

Las siguientes son definiciones de términos usados en la presente especificación. La definición inicial suministrada para un grupo o término incluido aquí se aplica a ese grupo o término a todo lo largo de la presente especificación individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Los términos "alquilo" y "alk" se refieren a un radical (hidrocarburo)

alcano de cadena recta o ramificada que contiene desde 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Tales grupos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y similares. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto variable de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: halo (por ejemplo, un único sustituyente halo o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como un grupo perfluoroalquilo o un grupo alquilo que lleva Cl_3 o CF_3), alcoxi, alquiltio, hidroxi, carboxi (es decir, -COOH), alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, amino (es decir, $-NH_2$), carbamoilo o carbamoilo sustituido, carbamato o carbamato sustituido, urea o urea sustituido, amidinilo o amidinilo sustituido, tiol (es decir, -SH), arilo, heterociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -S-arilo, -S-heterociclo, -S=O-arilo, -S=O-heterociclo, arilalquil-O-, $-S(O)_2$-arilo, $-S(O)_2$-heterociclo, $-NHS(O)_2$-arilo, $-NHS(O)_2$-heterociclo, $-NHS(O)_2NH$-arilo, $-NHS(O)_2NH$-heterociclo, $-P(O)_2$-arilo, $-P(O)_2$-heterociclo, $-NHP(O)_2$-arilo, $-NHP(O)_2NH$-heterociclo, $-P(O)_2$-arilo, $-P(O)_2$-heterociclo, -O-arilo, -O-heterociclo, -NH-arilo, -NH-heterociclo, -NHC=O-arilo, -NHC=O-alquilo, NHC=O-heterociclo, -OC=O-arilo, -OC=O-heterociclo, -NHC=ONH-arilo, NHC=ONH-heterociclo, -OC=OO-arilo, -OC=OO-heterociclo, -OC=ONH-arilo, -OC=ONH-heterociclo, -NHC=OO-arilo, -NHC=OO-heterociclo, -NHC=OO-alquilo, -C=ONH-arilo, -C=ONH-heterociclo, -C=OO-arilo, -C=OO-heterociclo, $-N(alquil)S(O)_2$-arilo, $-N(alquil)S(O)_2$-heterociclo, $-N(alquil)S(O)_2NH$-arilo, $-N(alquil)S(O)_2NH$-heterociclo, $-N(alquil)P(O)_2$-arilo,$-N(alquil)P(O)_2$-heterociclo, $-N(alquil)P(O)_2NH$-arilo, $-N(alquil)P(O)_2NH$-heterociclo, -N(alquil)-arilo, -N(alquil)-heterociclo, -N(alquil)C=O-arilo, -N(alquil)C=O-heterociclo, -N(alquil)C=ONH-arilo, -N(alquil)C=ONH-heterociclo, -OC=ON(alquil)-arilo, -OC=ON(alquil)-heterociclo, -N(alquil)C=OO-arilo, -N(alquil)C=OO-heterociclo, -

C=ON(alquil)-arilo, -C=ON(alquil)-heterociclo, -NHS(O)$_2$N(alquil)-arilo, -NHS(O)$_2$N(alquil)-heterociclo, NHP(O)$_2$N(alquil)-arilo, NHP(O)$_2$N(alquil)-heterociclo, -NHC=ON(alquil)-arilo, -NHC=ON(alquil)-heterociclo, -N(alquil)S(O)$_2$N(alquil)-arilo, -N(alquil)S(O)$_2$N(alquil)-heterociclo, -N(alquil)P(O)$_2$N(alquil)-arilo, -N(alquil)P(O)$_2$N(alquil)-heterociclo, -N(alquil)C=ON(alquil)-arilo, y -N(alquil)C=ON(alquil)-heterociclo. En los sustituyentes ejemplares ya mencionados, en cada caso, grupos tales como "alquilo", "arilo" y "heterociclo" pueden sustituirse ellos mismos opcionalmente; por ejemplo, "alquilo" en el grupo "NCH=OO-alquilo" citado más arriba puede sustituirse opcionalmente de modo que los dos "NHC=OO-alquilo" y "NHC=OO-alquilo sustituido" son sustituyentes ejemplares. Alquilo sustituyentes ejemplares incluyen también grupos tales como "T" y "T-R^{12}" (que se definen más adelante), especialmente para grupos alquilo sustituidos en A_1 o A_2.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 a 12 átomos de carbono y por lo menos un enlace doble carbono-carbono. Tales grupos ejemplares incluyen etenilo o alilo. "Alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto variable de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados más arriba como sustituyentes alquilo ejemplares.

El término "alquinilo" se refiere radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que contiene desde 2 a 12 átomos de carbono y por lo menos un enlace triple carbono a carbono. Dichos grupos ejemplares incluyen etinilo. "Alquinilo sustituido" se refiere un grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto variable de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados más arriba en el texto como sustituyentes alquilo ejemplares.

El término "cicloalquilo" se refiere un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene desde 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos

por anillo. Dichos grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto variable de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados más arriba como sustituyentes alquilo ejemplares, y como se mencionó previamente como sustituyentes arilo preferidos en la definición para G. Sustituyentes ejemplares incluyen además sustituyentes espiro-unidos o cíclicos fusionados, especialmente cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Dichos grupos ejemplares incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. "Cicloalquenilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto variable de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen pero no se limitan a nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados más arriba como sustituyentes alquilo ejemplares, y como se mencionó previamente como sustituyentes arilo preferidos en la definición para G. Sustituyentes ejemplares incluyen además sustituyentes espiro-unidos o cíclicos fusionados, especialmente cicloalquilo o cicloalquilo sustituido.

Los términos "alcoxi" o "alquiltio" se refieren a un grupo alquilo, como se describe más arriba, unido mediante un enlace oxígeno (-O-) o un enlace azufre (-S-), respectivamente. Los términos "alcoxi sustituido" o "alquiltio sustituido" se refieren a un grupo alquilo sustituido como se describe más arriba unido mediante un enlace oxígeno o azufre, respectivamente.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un grupo alquilo unido a través de un grupo carbonilo. El término "alquilcarboniloxi" se refiere a un

grupo alquilcarbonilo unido a través de un enlace oxígeno.

Los términos "arilalquilo", "arilalquilo sustituido", "cicloalquilalquilo", "cicloalquilalquilo sustituido", "cicloalquenilalquilo", "cicloalquenilalquilo sustituido", "heterocicloalquilo" y "heterociclo alquilo sustituido" se refieren a grupos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterociclo unidos a través de un grupo alquilo, sustituido en el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclo y/o el grupo alquilo donde se indica como "sustituido."

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos, cíclicos, que tienen 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Donde contienen dos o más anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un punto único (por ejemplo, bifenilo), o fusionarse (por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares). "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido por uno o más sustituyentes, preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, ciano, alquil-$S(O)_m$- (m=0, 1 ó 2), alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados más arriba como sustituyentes alquilo ejemplares y como se mencionó previamente como sustituyentes arilo preferidos en la definición para G. Sustituyentes ejemplares incluyen además sustituyentes cíclicos fusionados, tales como grupos heterociclo o cicloalquenilo, o heterociclo sustituido o cicloalquenilo (por ejemplo, formando así un grupo fluoroenilo, tetrahidronaftalenilo, o dihidroindenilo).

"Carbamoilo" se refiere al grupo –CONH- que se une en un extremo al residuo de la molécula y, en el otro, a hidrógeno o una fracción orgánica (tal como alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heterociclo, alquilcarbonilo, hidroxilo y nitrógeno sustituido). "Carbamato" se refiere al grupo –O-CO-NH- que se une en un extremo al residuo de la molécula y, en el otro, a hidrógeno o una fracción orgánica (tal como los enumerados más arriba). "Urea" se refiere al grupo -NH-CO-NH- que se une en un

extremo al residuo de la molécula y, en el otro, a hidrógeno o una fracción orgánica (tal como los enumerados más arriba). "Amidinilo" se refiere al grupo $-C(=NH)(NH_2)$. "Carbamoilo sustituido", "carbamato sustituido", "urea sustituida", y "amidinilo sustituido" se refieren a grupos carbamoilo, carbamato, urea o amidinilo como se describe más arriba en los cuales uno o más de los grupos hidrógeno se reemplazan por una fracción orgánica (tal como los enumerados más arriba).

Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos (es decir, "heteroarilo"), incluyendo aromáticos, completamente saturados, o parcial o completamente insaturados, (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 16 miembros) que tienen como mínimo un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. (El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que lleva un átomo de nitrógeno cuaternario y, en consecuencia, una carga positiva). El grupo heterocíclico puede unirse al residuo de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen óxido de etileno, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, hexahidrodiazepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfota de tiamorfolinilo, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y similares. Grupos heterocíclicos

bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, benzofurazanilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidrobenzodioxinilo, dihidrodioxidobenzotiofenilo, dihidroisoindolilo, dihidroindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), triazinilazepinilo, tetrahidroquinolinilo y similares. Grupos heterocíclicos tricíclico ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

"Heterocíclico sustituido", y "heterociclo sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refieren a grupos heterocíclicos o heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto variable de unión. Sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, nitro, oxo (es decir, = O), ciano, alquil-$S(O)_m$, - (m = 0, 1 ó 2), alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos citados más arriba como sustituyentes alquilo ejemplares, y como se mencionó previamente como sustituyentes heterociclo preferidos en la definición para G.

El término "nitrógeno cuaternario" se refiere a un átomo de nitrógeno tetravalente de carga positiva incluyendo, por ejemplo, el nitrógeno de carga positiva en un grupo a tetraalquilamonio (por ejemplo, tetrametilamonio, N-metilpiridinio), el nitrógeno de carga positiva en especies amonio protonadas (por ejemplo, trimetilhidroamonio, N-hidropiridinio), el nitrógeno de carga positiva en N-óxidos de amina (por ejemplo, N-metil-morfolina-N-óxido, piridina-N-óxido), y el nitrógeno de carga positiva en un grupo N-amino-amonio (por ejemplo, N-aminopiridinio).

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

Los términos "hidroxilamina" e "hidroxilamida" se refieren a los grupos OH-NH- y OH-NH-CO-, respectivamente.

Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo se encuentra en forma modificada para mitigar, especialmente evitar, reacciones colaterales no deseadas en el sitio protegido. Grupos protectores apropiados para los métodos y compuestos descritos aquí incluyen, sin limitación, aquellos descritos en libros de texto estándar, tales como Greene, T. W. y colaboradores, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N.Y. (1991).

Cuando se emplea un término tal como "(CRR)n", éste denota una cadena alquilo opcionalmente sustituido que existe entre los dos fragmentos a la cual se une, cuya longitud de cadena se define en el rango descrito para el término n. Un ejemplo de esto es n=0-3, implicando de cero a tres unidades (CRR) que existen entre los dos fragmentos, las cuales se unen a las unidades (CRR) primarias y terminales. En la situación donde el término n se establece en cero (n = 0), entonces existe un enlace entre los dos fragmentos unidos a (CRR).

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Grupos divalentes, tales como aquellos incluidos en la definición de W (por ejemplo, NR^9-CR^7R^7), pueden unirse en cualquiera de las dos direcciones al residuo de la molécula (por ejemplo, -A_1-NR^9-CR^7R^7-A_2- o, -A_1-CR^7R^7–NR^9-A_2- para el grupo ya mencionado en la definición de W).

Anión de carboxilato se refiere a un grupo $-COO^-$ de carga negativa.

Los compuestos de fórmula I forman sales que se encuentran igualmente dentro del ámbito de esta invención. La referencia a un compuesto de la fórmula I indicado aquí se entiende que incluye una referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término

"sal(es)", como se emplea aquí, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos orgánicos y/o inorgánicos. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene ambas, una fracción básica, tal como pero no limitada a piridina o imidazol, y una fracción acídica tal como pero no limitada a ácido carboxílico, pueden formarse dobles iones dipolo ("sales internas") y se incluyen en el término "sal(es)" como se usa aquí. Se prefieren sales de aceptación farmacéutica (es decir, no tóxicas, de aceptación fisiológica), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en pasos de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Sales de los compuestos de la fórmula I pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipite, o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Los compuestos de fórmula I que contienen una fracción básica, tales como pero no limitados a una amina o una piridina o anillo imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Sales ejemplares de adición de ácido incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como aquellos mencionados aquí), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos, y similares.

Los compuestos de fórmula I que contienen una fracción acídica, tales

como pero no limitados a un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilenodiamina, N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como halogenuros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros), dialquilsulfatos (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), halogenuros de cadena larga (por ejemplo cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros), halogenuros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Profármacos y solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan aquí. El término "profármaco" como se emplea aquí denota un compuesto que, luego de su administración a un sujeto, experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I, o una sal y/o su solvato. Solvatos de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, hidratos.

Compuestos de la fórmula I, y sus sales, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). La totalidad de dichas formas tautoméricas se contemplan aquí como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos (por ejemplo, aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes), incluyendo formas enantioméricas y formas diastereoméricas, se contemplan aquí en el ámbito de esta invención. Estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar sustancialmente libres, por ejemplo, de otros isómeros (por ejemplo,

como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada), o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada 1974 (IUPAC). Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionaria, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse de los racematos por cualquier método apropiado, incluyendo sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido óptimamente activo seguida por cristalización.

Todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención se contemplan, o bien en mezcla o bien en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de la presente invención abarca tanto isómeros alqueno cis (*Z*) como trans (*E*), así como isómeros cis y trans de anillos de hidrocarburo cíclico o heterociclo. En ciertos casos, por ejemplo, la conformación exo o endo pueden preferirse para el sistema de anillo fusionado unido a G-L en fórmula I. Por ejemplo, para antagonistas de receptores de andrógeno (o moduladores de receptores de andrógeno selectivos), donde Y es O ó NR^7, puede preferirse la configuración exo, mientras que para la mayoría de otras definiciones de Y, puede preferirse la configuración endo. Como puede apreciarse, la configuración preferida puede ser una función del compuesto particular y su actividad preferida. La separación de isómeros configuracionales puede lograrse por cualquier método apropiado, tal como cromatografía de columna.

A lo largo de las especificaciones, grupos y sus sustituyentes pueden elegirse para proporcionar fracciones estables y compuestos.

Las incorporaciones indicadas aquí como ejemplares o preferidas tienen la intención de ser ilustrativas y no limitantes.

Métodos de Preparación

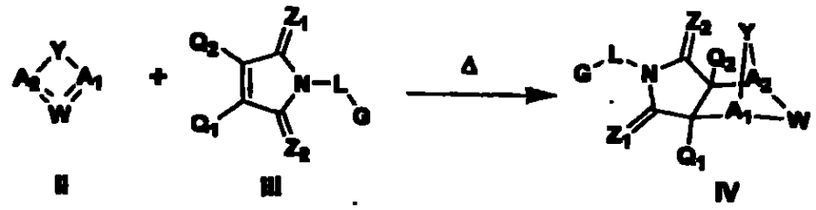
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos tales como los ilustrados en los siguientes Esquemas I a XI. Solventes, temperaturas, presiones, y demás condiciones de reacción pueden seleccionarse por alguien de habilidades ordinarias en el arte. Los materiales iniciales se obtienen en el comercio o se preparan fácilmente por alguien con habilidades ordinarias en el arte. Pueden emplearse técnicas combinatorias en la preparación de compuestos, por ejemplo, donde los intermedios poseen grupos apropiados para estas técnicas. Véanse las siguientes que describen otros métodos que pueden emplearse en la preparación de compuestos de la presente invención: Li, y colaboradores, *Eur. J. Org. Chem.* **9**, 1841-1850 (1998); Li, Y-Q, *Synlett.* **5**, 461-464 (1996); Thiemann, y colaboradores, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **67**, 1886-1893 (1994); Tsuge y colaboradores, *Heterocycles* **14**, 423-428 (1980); Ward y colaboradores, *Can J. Chem.* **75**, 681-693 (1997); Ward y colaboradores, *Can J. Chem.* **69**, 1487-1497 (1991); Ward y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* **31**, 845-848 (1990); Fleming y colaboradores, *J. Org. Chem.* **44**, 2280-2282 (1979); Jankowski y colaboradores, *J. Organomet. Chem.* **595**, 109-113 (2000); Keglevich y colaboradores, *J. Organomet. Chem.* **579**, 182-189 (1999); Keglevich y colaboradores, *J. Organomet. Chem.* **570**, 49-539 (1998); Jankowski y colaboradores, *Heteroat. Chem.* **7**, 369-374 (1996); Jankowski y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7011-7017 (1991); Quin y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* **31**, 6473-6476 (1990); Quin y colaboradores, *J. Org. Chem.* **59**, 120-129 (1994); Quin y colaboradores, *J. Org. Chem.* **58**, 6212-6216 (1993); Quin y colaboradores, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **63**, 349-362 (1991); Quin y colaboradores, *Heteroat. Chem.* **2**, 359-367 (1991); Hussong y colaboradores, *Phosphorus Sulfur.* **25**, 201-212 (1985); Quin y colaboradores, *J. Org. Chem.* **51**, 3341-3347 (1986); Myers y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 5684-5692 (1992); Myers y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 6682-6683 (1991); Shen y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 5817679; Cordone y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 5969-5970 (1989); Jung y

colaboradores, *J. Chem. Soc. Commun.* 630-632 (1984); Lay y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 7658-7659 (1982); Gonzalez y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 3405-3421 (1995); Kreher y colaboradores, *Chem Ber.* **125**, 183-189 (1992); Simig y colaboradores, *Synlett.* 7, 425-426 (1990); Sha y colaboradores, *J. Org. Chem.* **55**, 2446-2450 (1990); Drew y colaboradores, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 7, 1277-1284 (1985); Kreher y colaboradores, *Anorg. Chem., Org Chem.* **31B**, 599-604 (1976); Avalos y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* **39**, 9301-9304 (1998); Gousse y colaboradores, *Macromolecules* **31**, 314-321 (1998); Mikhailyuchenko y colaboradores, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **6**, 751-758 (1993); Lubowitz y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 4476184; Padwa y colaboradores, *J. Org. Chem.* **61**, 3706-3714 (1996); Schlessinger y colaboradores, *J. Org. Chem.* **59**, 3246-3247 (1994); Buchmeiser y colaboradores, Publicación WO No. 9827423; Tanabe y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 07144477; Mochizucki y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 63170383; Hosoda y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 62053963; Onaka y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 62053964; Kato y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 53086035; Kato y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 51088631; Tottori y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 49124225; Augustin y colaboradores, Documento de Patente Alemana DD 101271; Title y colaboradores, Documento de Patente Francesa PR 2031538; Gousse y colaboradores, *Polym. Int.* **48**, 723-731 (1999); Padwa y colaboradores, *J. Org. Chem.* **62**, 4088-4096 (1997); Theurillat-Moritz y colaboradores, *Tetrahedron: Asymmetry* 7, 3163-3168 (1996); Mathews y colaboradores, *J. Carbohydr. Chem.* **14**, 287-97 (1995); Srivastava y colaboradores, *Natl. Acad. Sci. Lett.* (India) **15**, 41- 44 (1992); Mayorga y colaboradores, *Rev. Cubana Quím.* **4**, 1-6 (1988); Kondoli y colaboradores, *J. Chem. Res., Synop.* **3**, 76 (1987); Primelles y colaboradores, *Cent. Azucar* 7-14 (1985); Solov'eva y colaboradores, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **5**, 613-15 (1984); Liu y colaboradores, *Yaoxue Xuebao* **18**, 752-759 (1983); Joshi y colaboradores,

Indian J. Chem. Sect. B. **22B**, 131-135(1983); Amos y colaboradores, Publicación WO No. 9829495; Odagiri y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 4670536; Gallucci y colaboradores, Documento de Patente Europea EP 355435; Redmore, D. Patente de los Estados Unidos No. 3821232; Nakano y colaboradores, *Heterocycles* **35**, 37-40 (1993); Tomisawa y colaboradores, *Chem. Pharm. Bull.* **36**, 1692-1697 (1988); Krow y colaboradores, *J. Heterocycl. Chem.* **22**, 131-135 (1985); Krow y colaboradores, *J. Org. Chem.* **47**, 1989-1993 (1982); Liu y colaboradores, *Yaoxue Xuebao* **18**, 752-759 (1983); Nishikawa y colaboradores, *Yaoxue Xuebao* JP 01061457; y/o Rice y colaboradores, *J. Med. Chem.* **11**, 183-185 (1968).

Todos los documentos citados en la presente especificación, tales como los citados en esta sección "Métodos de Preparación" así como otras secciones incluidas aquí, se incorporan aquí por referencia en su integridad. La referencia a cualquier documento indicado aquí no tiene que interpretarse como una admisión que dicho documento es arte previo.

Esquema I

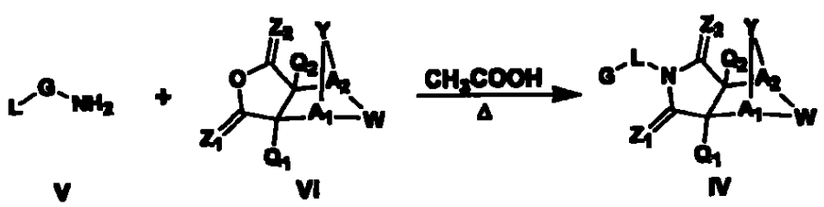


II III IV

Como se ilustra en Esquema I, un dieno de fórmula II puede hacerse reaccionar con un dienófilo de fórmula III, bajo condiciones fácilmente seleccionadas por alguien con habilidades en el arte (tales como mediante la adición de calor ("Δ")), para obtener un compuesto de fórmula IV, el cual es un compuesto de fórmula I. Un dieno intermedio de fórmula II puede obtenerse de fuentes comerciales o elaborarse fácilmente por alguien con habilidades en el arte, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes documento de literatura y las referencias halladas en ellos: Hofman y colaboradores, *J. Agric. Food Chem.* **45**, 898-906 (1997); Baciocchi y

colaboradores, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **8**, 821-824 (1975); Wu y colaboradores, *J. Heterocycles* **38**, 1507-1518 (1994); Yin y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* **38**, 5953-5954 (1997); Mic'ovic' y colaboradores, *Tetrahedron* **20**, 2279-2287 (1964); Gorbunova y colaboradores, *J. Org. Chem.*, **35**, 1557-1566 (1999); Rassu y colaboradores, *Chem. Soc. Rev.* **29**, 109-118 (2000); Kaberdin y colaboradores, *Russ. Chem. Rev.* **68**, 765-779 (1999); Barluenga y colaboradores, *Aldrichimica Acta* **32**, 4-15 (1999); Bogdanowicz-Szwed y colaboradores, *Pol. Wiad. Chem.* **52**, 821-842 (1998); Casiraghi y colaboradores, *Adv. Asymmetric Synth.* **3**, 113-189(1998); y/o Baeckvall y colaboradores, *Chem. Rev.* **98**, 2291-2312 (1998). Un dienófilo intermedio de fórmula III puede obtenerse de fuentes comercial o elaborarse fácilmente por alguien con habilidades en el arte, por ejemplo, de acuerdo con las siguientes referencias de literatura y las referencias halladas allí: Deshpande y colaboradores, *Heterocycles* **51**, 2159-2162 (1999); Seijas y colaboradores, *J. Chem. Res., Synop.* 7, 420-421 (1999); Langer y colaboradores, *Eur. J. Org. Chem.* 7, 1467-1470 (1998); Kita y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 09194458; Lopez-Alvarado y colaboradores, *J. Org. Chem.* **61**, 5865-5870 (1996); Condon y colaboradores, Patente de los Estados Unidos No. 5523277; Sasakihara y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 04290868; Igarashi y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 04149173; Aoyama y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 04134063; Aoyama y colaboradores, Documento de Patente Japonesa JP 04134062; Pastor y colaboradores, *J. Org. Chem.* **53**, 5776-5779(1988); y/o Takahashi y colaboradores, *Chem. Lett.* **6**, 1229-1232 (1987).

Esquema II



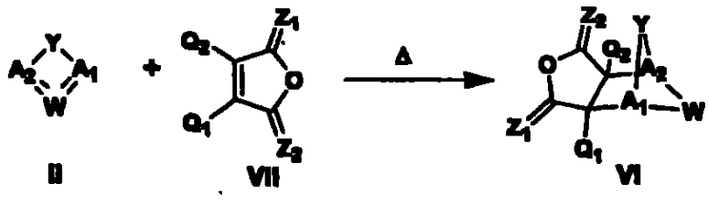
Como se ilustra en Esquema II, compuestos de fórmula I pueden obtenerse por reacción de una amina primaria de formula V con un intermedio sustituido similar a anhídrido de fórmula VI, por ejemplo, en un solvente tal como ácido acético con o sin calentamiento, para producir un compuesto de fórmula IV, el cual es un compuesto de fórmula I. Aminas primarias de fórmula V pueden obtenerse de fuentes comerciales o sintetizarse fácilmente por alguien con habilidades en el arte. Agentes similares a anhídrido de fórmula VI pueden obtenerse de fuentes comerciales o sintetizarse fácilmente por alguien con habilidades en el arte. Los documentos enumerados a continuación describen aproximaciones ejemplares para la síntesis de intermedios de fórmula VI así como aproximaciones sintéticas las cuales pueden aplicarse a la síntesis de compuestos de fórmula IV (todos incorporados aquí por referencia en su integridad): Kohler, E. P.; Tishler, M.; Potter, H.; Thompson, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 1057-1061; Yur'ev, Y. K.; Zefirov, N. S. *J. Gen. Chem. U.S.S.R. (Engl. Transl.)* 1961, 31, 772-5; Norman G. Gaylord Patente de los Estados Unidos No. 3,995,099; Schueler, P. E.; Rhodes, Y. E. *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2063-9; Ishitobi, H.; Tanida, H; Tsuji, T. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1971, 44, 2993-3000; Stájer, G.; Virág, M.; Szabó, A. E.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Sillanpää, R. *Acta. Chem. Scand.* 1996, 50, 922-30; Hart, H.; Ghosh, T. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 881-884; Kato, M.; Yamamoto, S.; Yoshihara, T.; Furuichi, K; Miwa, T. *Chem. Lett.* 1987, 1823-1826; Kottwitz, J.; Vorbrüggen, H. *Synthesis* 1995, 636-637; Creary, X. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 3326-3331; Alder, K.; Ache, H.-J.; Flock, F. H. *Chem. Ber.* 1960, 93, 1888-1895; Toder, B. H.; Branca, S. J.; Dieter, R. K.; Smith, A. B. III *Synth. Commun.* 1975, 5, 435-439; Sprague, P. W.; Heikes, J. E.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Harris, D. N.; y/o Greenberg, R. *J. Med. Chem.* 1985, 28, 1580-1590.

La(s) metodología(s) anteriormente mencionada(s) pueden aplicarse en una forma combinatoria, por ejemplo, utilizando un bloque de reacción multi-pozo tal como se describe en Waldemar Ruediger, Wen-Jeng Li, John W., Alien Jr., y Harold N. Weller III, Patente de los Estados Unidos No.

30
00486
472

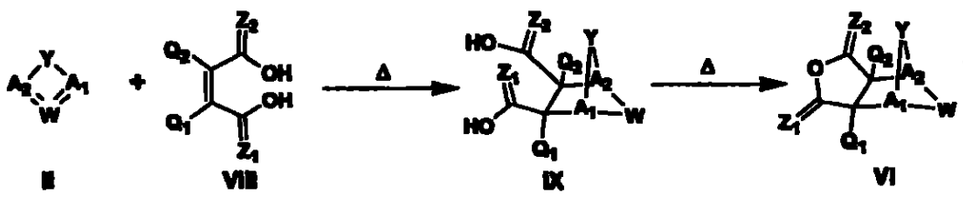
5,961,925, Apparatus for Synthesis of Multiple Organic Compuestos With Pinch Valve Block (incorporada aquí por referencia en su integridad). Utilizando el bloque de reacción multi-pozo acabado de mencionar, uno puede, por ejemplo, realizar muchas de las 96 reacciones de una sola vez. El solvente puede removerse entonces de los tubos de reacción sin retiro del bloque de reacción y los productos crudos pueden precipitarse usando una base tal como bicarbonato de sodio. Los precipitados pueden recogerse mediante filtración del bloque de reacción y entonces los productos deseados pueden transferirse directamente a placas de 96 pozos para análisis. De esta forma pueden sintetizarse un gran conjunto de compuestos de fórmula I, y efectuarse pruebas según se desee por una metodología automatizada.

Esquema III



Esquema III describe un método para preparar un compuesto intermedio de fórmula VI el cual puede utilizarse para sintetizar un compuesto de fórmula I, como se describe en Esquema II. Tal como se describe en Esquema III, un dieno de fórmula II puede hacerse reaccionar con un dienófilo de fórmula VII para producir el intermedio de fórmula VI. Los métodos aplicados para obtener dicha transformación son análogos a los descritos en Esquema I.

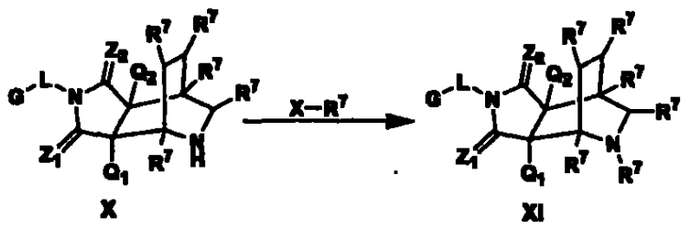
Esquema IV



Esquema IV describe un método para preparar un compuesto intermedio de fórmula VI el cual puede usarse para sintetizar un compuesto de fórmula I, como se describe en Esquema II. Como se indica en Esquema IV, un dieno de fórmula II puede hacerse reaccionar con un dienófilo de fórmula VIII para producir el intermedio de fórmula IX. El intermedio de fórmula IX puede deshidratarse a un intermedio similar a anhídrido de fórmula VI. La deshidratación del intermedio bis-ácido de fórmula IX puede lograrse mediante una variedad de métodos, tales como los conocidos por alguien con habilidades en el arte y descritos en los siguientes documentos y las referencias incorporadas allí: Sprague y colaboradores, *J. Med. Chem.* **28**, 1580-1590 (1985); y/o Retemi y colaboradores, *J. Org. Chem.* **61**, 6296-6301 (1996).

Esquemas I a IV describen métodos generales para la síntesis de compuestos de fórmula I, y sus intermedios, en los cuales la sustitución cerca del sistema de anillo se incorpora directamente, por ejemplo, al nivel del dieno intermedio, dienófilo, intermedio similar a anhídrido y grupos amina. Aparte de estas aproximaciones, puede incorporarse sustitución adicional en un compuesto ya preparado de fórmula I mediante una variedad de aproximaciones para preparar otros compuestos de la fórmula I. Métodos ejemplares para sustitución adicional se describen en Esquemas V a XI.

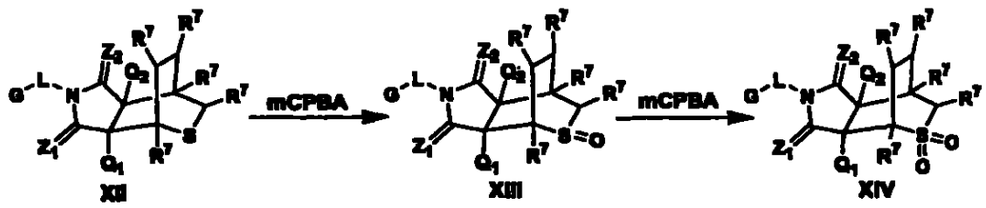
Esquema V



Esquema V describe una metodología similar a incorporar sustitución adicional en una estructura de fórmula I. Como se ilustra en Esquema V, un compuesto de fórmula X, el cual es un compuesto de fórmula I donde A_1 y A_2 son CR^7, W es NH—CHR^7 y Y es CHR^7—CHR^7, puede

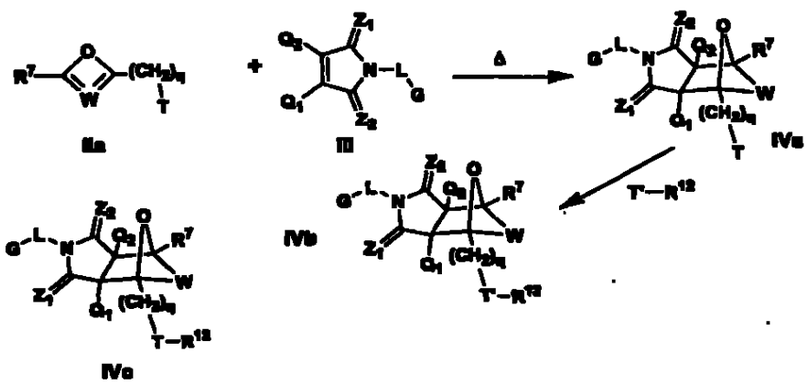
funcionalizarse en la amina libre del grupo W mediante reacción con cualquiera de una variedad de agentes electrofílicos tal como halogenuros de ácido o halogenuros de alquilo en presencia de base, por ejemplo, mediante métodos conocidos por alguien con habilidades en el arte. En Esquema V, X es un grupo saliente, y un compuesto de fórmula **XI** es un compuesto de fórmula I donde A_1 y A_2 son CR^7, W es NR^7—CHR^7 y Y es CHR^7—CHR^7.

Esquema VI



Esquema VI describe una metodología adicional para incorporar una sustitución posterior en un compuesto de fórmula I. Como se ilustra en Esquema VI, un compuesto de fórmula **XII**, el cual es un compuesto de fórmula I donde A_1 y A_2 son CR^7, W es S—CHR^7 y Y es CHR^7—CHR^7, puede oxidarse parcialmente con un agente oxidante tal como mCPBA u otros agentes tales como los conocidos a alguien con habilidades en el arte, para producir el análogo sulfóxido de fórmula **XIII**, el cual es un compuesto de fórmula I donde A_1 y A_2 son CR^7, W es SO—CHR^7 y Y es CHR^7—CHR^7. El tratamiento posterior de un compuesto de fórmula **XIII** con un agente oxidante tal como mCPBA u otros agentes tales como los conocidos a alguien con habilidades en el arte, pueden producir el análogo sulfona de fórmula **XIV**, el cual es un compuesto de fórmula I donde A_1 y A_2 son CR^7, W es SO_2—CHR^7 y Y es CHR^7—CHR^7. Alternativamente, un compuesto de fórmula **XII** puede convertirse directamente en un compuesto de fórmula **XIV** mediante tratamiento prolongado con un agente oxidante, tal como mCPBA, o con otros agentes tales como los conocidos a alguien con habilidades en el arte.

Esquema VII

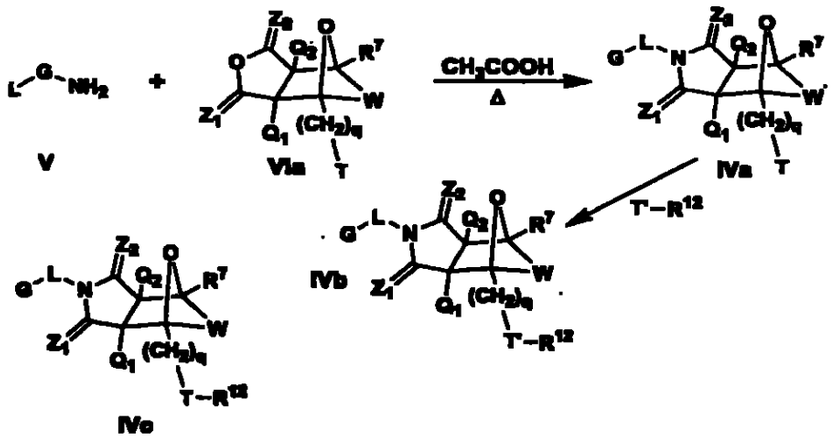


Esquema VII describe otra metodología a una incorporación de sustitución en un compuesto de fórmula I. Como se ilustra en Esquema VII, un dieno de fórmula IIa puede hacerse reaccionar con un dienófilo de fórmula III, como se describe en Esquema I, para producir un compuesto de fórmula IVa, el cual es un compuesto de fórmula I donde Y es O, A_2 es CR^7 and A_1 es $C—(CH_2)_q—T$. El compuesto de fórmula IVa puede hacerse reaccionar con un reactivo de fórmula $R^{12}—T'$ para obtener un compuesto de fórmula IVb ó IVc los cuales son compuestos de fórmula I donde Y es O, A_2 es CR^7 y A_1 es $C—(CH_2)_q—T'—R^{12}$ ó $C—(CH_2)_q—T—R^{12}$, respectivamente. El reactivo $R^{12}—T'$ puede obtenerse de fuentes comerciales o puede prepararse fácilmente por alguien con habilidades en el arte.

En el Esquema anterior, R^{12} tiene la misma definición que R^7 definido antes, q es cero o un entero de 0-8, y T se define o bien como (1) un centro nucleofílico tal como, pero no limitado a, un grupo que contenga nitrógeno, oxígeno o azufre, capaz de experimentar una reacción de sustitución nucleofílica con el grupo saliente T' o bien (2) un grupo saliente capaz de experimentar una reacción de sustitución nucleofílica con un grupo nucleofílico T' (tal como, pero no limitado a, un grupo nucleofílico que contenga nitrógeno, oxígeno o azufre). T' tiene la misma definición que T. En el presente caso, por ejemplo, una reacción de sustitución nucleofílica ocurre cuando el reactivo atacante (el nucleófilo) aporta un par de electrones al sustrato, usando este par para formar el nuevo enlace, y el grupo saliente (el nucleófugo) se retira con el par de electrones, saliendo

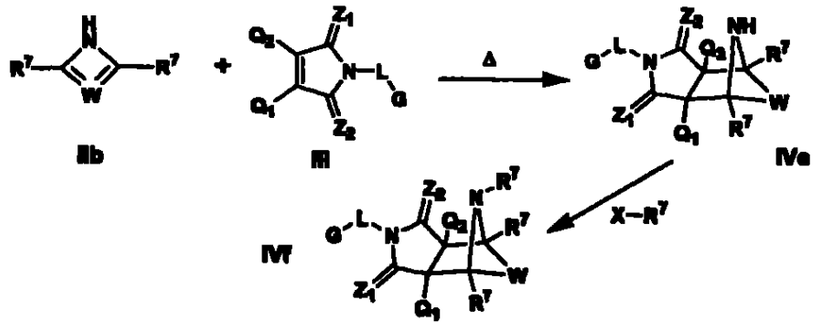
como un intermedio aniónico. Para una discusión detallada del mecanismo de sustituciones nucleofílicas alifáticas y una revisión de reacciones de sustitución nucleofílica alifática específicas véase *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th Addition.* Jerry March (Ed.), John Wiley & Sons, New York (1992) 293-500 y las referencias contenidas allí. Compuestos de las fórmulas **IVa, IVb, o IVc** pueden emplearse, naturalmente, en los métodos descritos aquí (especialmente, en el tratamiento de condiciones asociadas con receptores hormonales nucleares) sin experimentar reacción adicional de T o T'.

Esquema VIII



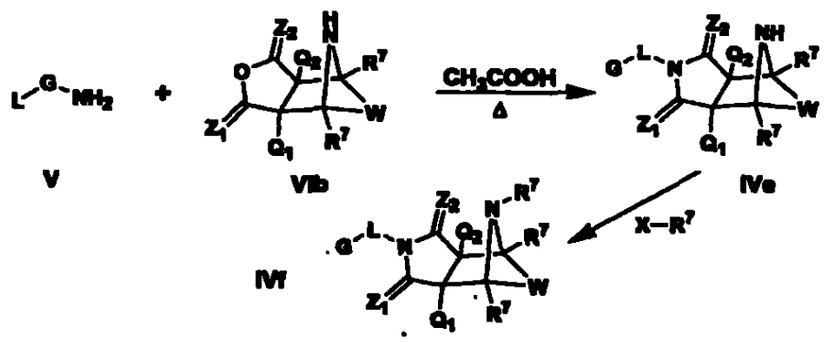
Una metodología alterna a compuestos de fórmula **IVa, IVb y IVc** se ilustra en Esquema **VIII**. Para esta metodología, pueden aplicarse técnicas como las descritas en Esquemas **II, III y IV** a la preparación de un intermedio de fórmula **VIa**, donde T y q son como se definen en Esquema **VII**. El intermedio de fórmula **VI** puede hacerse reaccionar con una amina sustituida de fórmula **V**, como se describe en Esquema **II**, para producir el compuesto de fórmula **IVa**, el cual es un compuesto de fórmula **I** donde Y es O, A_2 es CR^7 y A_1 es C—$(CH_2)_q$—T. El compuesto de fórmula **IVa** puede tratarse en la manera descrita en Esquema **VII** para obtener compuestos de fórmula **IVb** o **IVc** los cuales son compuestos de fórmula **I** donde Y es O, A_2 es CR^7 y A_1 es C—$(CH_2)_q$—T'—R^{12} o C—$(CH_2)_q$—T—R^{12}, respectivamente.

Esquema IX



Esquema **IX** describe otra metodología para la incorporación de una sustitución adicional en un compuesto de fórmula **I**. Como se ilustra en Esquema **IX** (donde **X** es un grupo saliente), un dieno de fórmula **IIb** puede hacerse reaccionar con un dienófilo de fórmula **III**, como se describe en Esquema **I**, para producir un compuesto de fórmula **IVe**, el cual es un compuesto de fórmula **I** donde Y es NH, y A_1 y A_2 son CR^7. El compuesto de fórmula **IVe** puede funcionalizarse en la amina libre haciendo reaccionar con una variedad de agentes electrofílicos tales como halogenuros o halogenuros de alquilo en presencia de base, por ejemplo mediante métodos conocidos por alguien con habilidades en el arte y descritos en Esquema **V**, para producir un compuesto de fórmula **IVf**, el cual es un compuesto de fórmula **I** donde Y es NR^7 y A_1 y A_2 son CR^7.

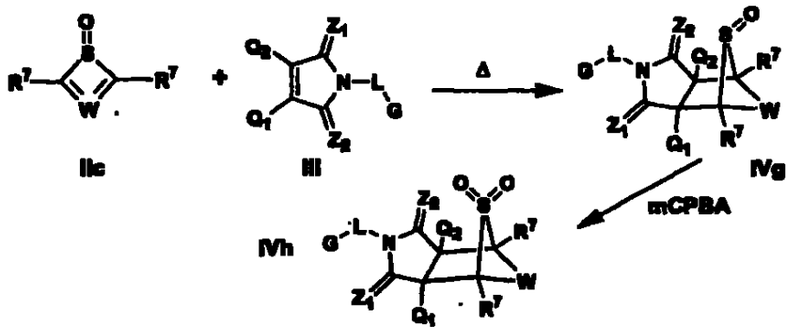
Esquema X



Una metodología alterna a compuestos de fórmula **IVe** y **IVf** se ilustra en Esquema **X**. Para esta metodología, técnicas como las descritas en Esquemas **II**, **III** y **IV** pueden aplicarse a la preparación de un intermedio de fórmula **VIb**. El intermedio de fórmula **VIb** puede hacerse

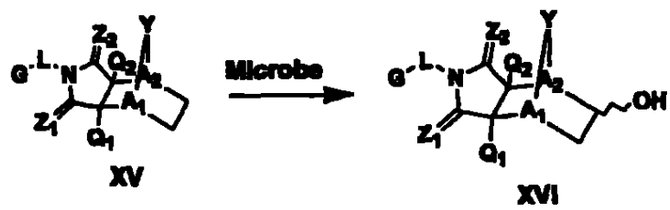
reaccionar con una amina sustituida de fórmula V, como se describe en Esquema II, para producir un compuesto de fórmula IVe, el cual es un compuesto de fórmula I donde Y es NH, y A_1 y A_2 son CR^7. El último intermedio puede tratarse en la manera descrita en Esquema V para obtener un compuesto de fórmula IVf, el cual es un compuesto de fórmula I donde Y es NR^7, y A_1 y A_2 son CR^7.

Esquema XI



Esquema XI describe otra metodología a la incorporación de una sustitución adicional en un compuesto de fórmula I. Como se ilustra en Esquema XI, un dieno de fórmula IIc puede hacerse reaccionar con un dienófilo de fórmula III, como se describe en Esquema I, para producir un compuesto de fórmula IVg, el cual es un compuesto de fórmula I donde Y es SO y A_1 y A_2 son CR^7. Un compuesto de fórmula IVg puede tratarse con un agente oxidante tal como mCPBA, como se describe en Esquema VI, para producir un compuesto de fórmula IVh, el cual es un compuesto de fórmula I donde Y es SO_2 y A_1 y A_2 son CR^7.

Esquema XII



Esquema XII describe otra metodología a la incorporación de sustitución adicional en un compuesto de fórmula I. Como se ilustra en

Esquema **XII**, un compuesto de fórmula **XV**, el cual puede prepararse de acuerdo con los Esquemas ya mencionados, puede incubarse en presencia de una enzima apropiada o microorganismo que resulta en la formación de un análogo hidroxilado de fórmula **XVI**. Dicho proceso puede emplearse para producir incorporación regioespecífica así como enantioespecífica de un grupo hidroxilo en una molécula de fórmula **XV** por un microorganismo específico o una serie de diferentes microorganismos. Dichos microorganismos pueden ser, por ejemplo, de índole bacteriana, levadura o fungal y pueden obtenerse de distribuidores tales como ATCC o identificarse para uso en este método tal como mediante métodos conocidos a alguien con habilidades en el arte. El compuesto **XVI** es un compuesto de fórmula I donde Y es como se describe más arriba y A_1 y A_2 son preferiblemente CR^7.

Esquema XIII



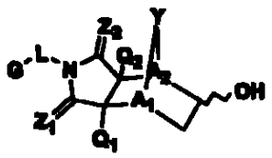
XVII XVIII

Esquema **XIII** describe otra metodología a la incorporación de sustitución adicional en un compuesto de fórmula **I**. Como se ilustra en Esquema **XIII**, un compuesto de fórmula **XVII**, el cual puede prepararse de acuerdo con los Esquemas ya mencionados, puede incubarse en presencia de una enzima apropiada o microorganismo que resulta en la formación de un análogo diol de fórmula **XVIII**. Dicho proceso puede emplearse para producir transformación regioespecífica así como enantioespecífica de un compuesto de fórmula **XVII** en un 1-2 diol de fórmula **XVIII** por un microorganismo específico o mediante una serie de de diferentes microorganismos. Dichos microorganismos pueden ser, por ejemplo, de índole bacteriana, levadura o fungal y pueden obtenerse de distribuidores tales como ATCC o identificarse para uso en este método tal como mediante métodos conocidos a alguien con habilidades en el arte. El

compuesto **XVIII** es un compuesto de fórmula I donde Y es como se describe más arriba y A_1 y A_2 son preferiblemente CR^7.

Igualmente la presente invención proporciona los métodos de Esquemas XII y XIII.

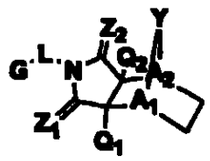
En consecuencia, en una incorporación, la presente invención provee un método para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula XVI, o su sal:



XVI

donde los símbolos son como se definen aquí,

que comprende los pasos de poner en contacto un compuesto de la siguiente fórmula XV, o su sal:

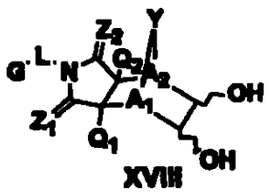


XV

donde los símbolos son como se definen más arriba;

con una enzima o microorganismo capaz de catalizar la hidroxilación de dicho compuesto XV para formar dicho compuesto XVI, y efectuar dicha hidroxilación.

En otra incorporación preferida, la presente invención provee un método para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula XVIII, o su sal:

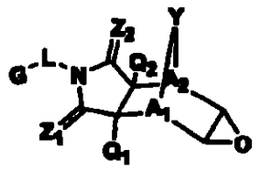


XVIII

donde los símbolos son como se definen aquí,

que comprende los pasos de poner en contacto un compuesto de la siguiente

fórmula XVII, o su sal:



XVII

donde los símbolos son como se definen más arriba;
con una enzima o microorganismo capaz de catalizar la apertura del anillo epóxido del compuesto XVII para formar el diol de dicho compuesto XVIII, y efectuar dicha apertura del anillo y formación de diol.

Todas las estereoconfiguraciones de los centros quirales no especificados de los compuestos de las fórmulas XV, XVI, XVII y XVIII están contempladas en los métodos de la presente invención, ya sea solos (es decir, sustancialmente libre de los demás estereoisómeros) o en mezcla con otras formas estereoisoméricas. La conversión de un isómero selectivamente (por ejemplo, hidroxilación del isómero exo con preferencia a la hidroxilación del isómero endo) cuando se pone en contacto una mezcla isomérica es una incorporación preferida de la invención. La conversión en un isómero selectivamente (por ejemplo, hidroxilación de la cara exo "isómero exo" con preferencia a la cara endo "isómero endo"o apertura regioselectiva de un epóxido para formar sólo uno de dos regioisómeros posibles de un diol trans) es una incorporación preferida de la invención. La hidroxilación de un intermedio aquiral para formar un isómero óptico único del producto hidroxilado es también una incorporación preferida de la invención. La resolución de una mezcla racémica de un intermedio por hidroxilación selectiva, o apertura del anillo epóxido y formación de diol, para generar uno de los dos posibles isómeros ópticos es también una incorporación preferida de la invención. El término "resolución" como se emplea aquí denota resolución parcial, así como, preferiblemente, completa.

Los términos "proceso enzimático" o "método enzimático", como se usa aquí, denotan un proceso o método de la presente invención empleando una enzima o microorganismo. El término "hidroxilación", como se usa aquí, denota la adición de un grupo hidroxilo a un grupo metileno como se

describe más arriba. La hidroxilación puede lograrse, por ejemplo, mediante contacto con oxígeno molecular de acuerdo con los métodos de la presente invención. La formación de diol puede lograrse, por ejemplo, mediante contacto con agua de acuerdo con los métodos de la presente invención. El uso de "una enzima o microorganismo" en los presentes métodos incluye el empleo de dos o más, así como de una sola, enzima o microorganismo.

La enzima o microorganismo empleado en la presente invención pueden ser cualquier enzima o microorganismo capaz de catalizar las conversiones enzimáticas descritas aquí. Los materiales enzimáticos o microbianos, independientemente del origen o pureza, pueden emplearse en estado libre o inmovilizados en un soporte tal como mediante absorción física o atrapamiento. Microorganismos o enzimas apropiados para empleo en la presente invención pueden seleccionarse mediante análisis de la actividad deseada, por ejemplo, poniendo en contacto un microorganismo o enzima candidatos con un compuesto inicial XV o XVII o su sal, y observando la conversión en el compuesto correspondiente XVI o XVIII o su sal. La enzima puede, por ejemplo, estar en la forma de enzimas animales o vegetales o sus mezclas, células de microorganismos, células trituradas, extractos de células, o de origen sintético.

Microorganismos ejemplares incluyen aquellos en los géneros: *Streptomyces o Amycolatopsis*. Microorganismos particularmente preferidos son aquellos en las especies *Streptomyces griseus*, especialmente *Streptomyces griseus* ATCC 10137, y Amycolatopsis orientalis tales como ATCC 14930, ATCC 21425, ATCC 35165, ATCC 39444, ATCC 43333, ATCC 43490, ATCC 53550, ATCC 53630, y especialmente ATCC 43491. El término "ATCC" como se emplea aquí se refiere al número de acceso de la American Type Culture Collection, 10801 University Blvd., Manassas Virginia 20110-2209, el banco para organismo mencionado. Debe entenderse que mutantes de estos organismos están también contemplados por la presente invención, para uso en los métodos descritos aquí, tales como los modificados mediante el empleo de medios químicos, físicos (por

ejemplo, rayos X) o biológicos (por ejemplo, mediante técnicas de biología molecular).

Enzimas preferidas incluyen aquellas derivadas de microorganismos, particularmente aquellos microorganismos descritos más arriba. Pueden aislarse enzimas, por ejemplo, mediante métodos de extracción y purificación tales como mediante métodos conocidos por aquellos de habilidades ordinarias en el arte. Por ejemplo, una enzima puede usarse en su estado libre o en forma inmovilizada. Una incorporación de la invención es que donde una enzima se adsorbe en un portador apropiado, por ejemplo, tierra de diatomeas (Celita porosa Hyflo Supercel), polipropileno microporoso (polvo de polipropileno Enka Accurel®), o un adsorbente polimérico no iónico tal como Amberlite® XAD-2 (polistireno) o XAD-7 (poliacrilato) de Rohm and Haas Co. Cuando se emplea para inmovilizar una enzima, un portador puede controlar el tamaño de partícula de la enzima y evitar la agregación de las partículas de la enzima cuando se emplea en un solvente orgánico. La inmovilización puede llevarse a cabo, por ejemplo, precipitando una solución acuosa de la enzima con acetona fría en presencia de la Celita Hyflo Supercel seguida por secamiento al vacío, o en el caso de un adsorbente polimérico no iónico, incubando soluciones de enzima con adsorbente en un agitador, retirando el exceso de solución y secando resinas enzima-adsorbentes bajo vacío. Aunque es deseable emplear la cantidad minima possible de enzima, la cantidad de enzima requerida variará en función de la actividad específica de la enzima utilizada.

La hidroxilación como se describe anteriormente puede ocurrir *in vivo*. Por ejemplo, la enzima hepática puede hidroxilar selectivamente, con relación al isómero endo, el isómero exo de un compuesto de la presente invención. Conduciendo los métodos de la presente invención por fuera del cuerpo, la hidroxilasa microsomal hepática puede emplearse como la enzima para catálisis.

Estos procesos pueden llevarse a cabo igualmente usando células microbianas que contienen una enzima que tiene la capacidad de catalizar

las conversiones. Cuando se utiliza un microorganismo para realizar la conversión, estos procedimientos se llevan convenientemente a cabo añadiendo las células y el material inicial al medio de reacción deseado.

Donde se emplean microorganismos, las células pueden utilizarse en la forma de células húmedas intactas o células secas tales como células liofilizadas, secadas por aspersión o rociado o secadas por calor, o en la forma de material celular tratado tal como células rotas o extractos de células. Asimismo pueden emplearse extractos de células inmovilizados en Celite® o propileno Accurel® como se describió anteriormente. También se contempla el uso de organismos creados por la ingeniería genética. La célula anfitriona puede ser cualquier célula, por ejemplo *Escherichia coli*, modificada para contener un gen o genes que expresan una o más enzimas capaces de catálisis como se describe aquí.

Donde se emplean uno o más microorganismos, los métodos enzimáticos de la presente invención pueden llevarse a cabo subsiguientemente a la fermentación del microorganismo (fermentación en dos fases y conversión), o concurrentemente con ella, es decir, en el último caso, mediante fermentación *in situ* y conversión (fermentación en fase única y conversión).

El crecimiento de los microorganismos puede lograrse por alguien con habilidades ordinarias en el arte mediante el empleo de un medio apropiado. Medios apropiados para cultivar microorganismos incluyen aquellos que proporcionan nutrientes necesarios para el crecimiento de las células microbianas. Un medio típico para cultivo incluye Fuentes de carbono necesarias, fuentes de nitrógeno, y elementos (por ejemplo en cantidades trazadoras). También pueden agregarse inductores. El término "inductor", como se emplea aquí, incluye cualquier compuesto que mejora la formación de la actividad enzimática deseada en la célula microbiana.

Fuentes de carbono pueden incluir azúcares tales como maltosa, lactosa, glucosa, fructosa, glicerol, sorbitol, sucrosa, almidón, mannitol, propilen glicol, y similares; ácidos orgánicos tales como acetato de sodio, citrato de sodio, y similares; y alcoholes tales etanol, propanol y similares.

245
00479
485

Fuentes de nitrógeno pueden incluir N-Z amina A, agua de remojo de maíz, harina de fríjol de soya, extractos de carne de res, extractos de levadura, melazas, levadura de panadería, triptona, nutrisoy, peptona, yeastamin, aminoácidos tales como glutamato de sodio y similares, nitrato de sodio, sulfato de amonio y similares.

Elementos trazadores pueden incluir sales de magnesio, manganeso, calcio, cobalto, níquel, hierro, sodio y potasio. También pueden añadirse fosfatos en trazas o, preferiblemente, cantidades mayores que trazas.

El medio empleado puede incluir más de una fuente de carbono o nitrógeno u otro nutriente.

Medios preferidos para cultivo incluyen medios acuosos.

La agitación y aireación de la mezcla de reacción afecta la cantidad de oxígeno disponible durante el proceso de conversión cuando se lleva a cabo, por ejemplo, en cultivos de botellas de agitación o tanques fermentadores durante el crecimiento de microorganismos.

La incubación del medio de reacción se da preferiblemente a una temperatura entre alrededor de 4 y alrededor de 60°C. El tiempo de reacción puede variarse apropiadamente dependiendo de la cantidad de enzima usada y su actividad específica. Los tiempos de reacción pueden reducirse aumentando la temperatura de reacción y/o incrementando la cantidad de enzima añadida a la solución de reacción.

También se prefiere emplear un líquido acuoso como el medio de reacción, aunque igualmente puede usarse un líquido orgánico, o una mezcla de líquido orgánico/acuoso (bifásica) miscible o inmiscible. La cantidad de enzima o microorganismo empleado en relación con el material inicial se selecciona para permitir la catálisis de las conversiones enzimáticas de la presente invención.

Solventes para la fase orgánica de un sistema solvente bifásico puede ser cualquier solvente orgánico inmiscible en agua, tal como tolueno, ciclohexano, xileno, triclorotrifluoroetano y similares. La fase acuosa es convenientemente de agua, preferiblemente agua deionizada, o una solución tampón acuosa apropiada, especialmente una solución tampón de fosfato. El

sistema solvente bifásico preferiblemente comprende entre alrededor de 10 a 90 por ciento por volumen de fase orgánica y entre alrededor de 90 a 10 por ciento por volumen de fase acuosa, y muy preferiblemente contiene 20 o alrededor de 20 por ciento por volumen de fase orgánica y 80 o alrededor de 80 por ciento por volumen de fase acuosa.

Una incorporación ejemplar de dichos procesos se inicia con la preparación de una solución acuosa de la(s) enzima(s) o microbios a utilizarse. Por ejemplo, la(s) enzima(s) o microbios preferidos pueden añadirse a una cantidad adecuada de un solvente acuoso, tal como tampón de fosfato o similares. Esta mezcla se ajusta y se mantiene preferiblemente a un pH deseado.

Los compuestos XVI y XVIII producidos por los procesos de la presente invención pueden aislarse y purificarse, por ejemplo, por métodos tales como extracción, destilación, cristalización, y cromatografía de columna.

Compuestos Preferidos

Un subgénero preferido de los compuestos de la presente invención incluye compuestos de la fórmula I o sus sales en donde uno o más, preferiblemente la totalidad, de los siguientes sustituyentes son como se definen a continuación:

G es un grupo arilo o heterociclo (por ejemplo, heteroarilo), donde dicho grupo es mono o policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones, preferiblemente con hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, halo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, CN, $R^1OC=O$, $R^1C=O$, $R^1HNC=O$, $R^1R^2NC=O$, $HOCR^3R^{3'}$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, NR^4R^5, $S=OR^1$, SO_2R^1, $SO_2NR^1R^{1'}$, $(R^1)(R^{1'})P=O$, o $(R^{1'})(NHR^1)P=O$;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S, NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y es J-J'-J" donde J es (CR^7R^7)n y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, OC=O, C=O, NR^7, CR^7R^7, R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OP=OR^2, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es (CR^7R^7)n y n = 0-3, donde Y no es un enlace;

W es CR^7R^7—CR^7R^7, CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—NR^9, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde, cuando W no es NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—NR^9, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J', tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) o heterociclo sustituido (por ejemplo, heteroarilo sustituido), halo, CN, R^1OC=O, R^4C=O, R^5R^6NC=O, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) o heterociclo sustituido (por ejemplo, heteroarilo sustituido), halo, CN, R^1OC=O, R^4C=O, R^5R^6NC=O, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

L es un enlace, (CR^7R^7)n, NH, NR^5 o $NR^5(CR^7R^7)$n donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$, son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido,

cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxiamida, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$,

SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, $C{=}OSR^1$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^8 y $R^{8'}$, son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido, $C{=}OSR^1$, $R^1OC{=}O$, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, $S{=}OR^1$, SO_2R^1, $PO_3R^1R^{1'}$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o

cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

especialmente donde los grupos W y Y de este subgénero preferido se encuentran también dentro de las definiciones de W' y Y' de fórmula Ia, con las condiciones (1) a (14) de dicha fórmula Ia donde apropiado a este subgénero, y muy preferiblemente donde (i) cuando Y' es -O- y W' es $CR^7R^{7'}$—$CR^7R^{7'}$, A_1 y A_2 no son simultáneamente CH, y (ii) cuando L es un enlace, G no es un grupo fenilo no sustituido.

Otro subgénero más preferido de los compuestos de la invención incluye compuestos de la fórmula I o sus sales en donde uno o más, preferiblemente la totalidad de los siguientes sustituyentes son como se definen a continuación:

G es un grupo arilo o heterociclo (por ejemplo, heteroarilo), donde dicho grupo es mono o policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones, preferiblemente con hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, halo, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, CN, $R^1C{=}O$, $R^1HNC{=}O$, $R^1R^2NC{=}O$, $HOCR^3R^{3'}$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, NR^4R^5, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

Z_1 es O;

Z_2 es O;

A_1 es CR^7;

A_2 es CR^7;

Y es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, CR^7R^7, $R^2P{=}O$, $R^2P{=}S$, $R^2OP{=}O$, $R^2NHP{=}O$, $OP{=}OOR^2$, $OP{=}ONHR^2$, $OP{=}OR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH,

N=N, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace;

W es CR^7R^7—CR^7R^7, CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde, cuando W no es NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OP=OOR^2, OP=ONHR^2, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) o heterociclo sustituido (por ejemplo, heteroarilo sustituido), halo, CN, R^4C=O, R^5R^6NC=O, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo (por ejemplo, heteroarilo) o heterociclo sustituido (por ejemplo, heteroarilo sustituido), halo, CN, R^4C=O, R^5R^6NC=O, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

L es un enlace;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido,

00486 550 492

cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquil o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo

sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, amino, NHR^4, NR^2R^5, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, $R^1R^{1'}NC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, $R^1R^{1'}NC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$; y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

especialmente donde los grupos W y Y de este subgénero preferido se encuentran también dentro de las definiciones de W' y Y' de fórmula Ia, con las condiciones (1) a (14) de dicha fórmula Ia donde apropiado a este subgénero y muy preferiblemente donde (i) cuando Y' es -O- y W' es $CR^7R^{7'}$—$CR^7R^{7'}$, A_1 yd A_2 no son simultáneamente CH; y (ii)

cuando L es un enlace, G no es un grupo fenilo no sustituido.

Un subgénero particularmente preferido de los compuestos de la invención incluye compuestos de la fórmula I o sus sales en donde uno o más, preferiblemente la totalidad de los substituyentes son como se definen a continuación:

G es un grupo arilo (especialmente, fenilo o naftilo) o heterociclo (especialmente aquellos grupos heterociclo G de los compuestos de los Ejemplos contenidos aquí), donde dicho grupo es mono- o policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones, preferiblemente con sustituyentes como se ejemplifica en cualquiera de los compuestos de los Ejemplos contenidos aquí;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$ (donde n es 1 y R^7 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido), o $-CH_2-NH-$;

A_1 y A_2 son cada uno independientemente CR^7 donde R^7 (i) es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido (por ejemplo, alquenilo sustituido con arilo (especialmente, fenilo o naftilo) o arilo sustituido, o alquenilo sustituido con heterociclo o heterociclo sustituido), arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, donde, para cada uno, sustituyentes preferidos son uno o más grupos seleccionados de V^1 (especialmente grupos A_1 y A_2 de la fórmula CR^7 donde R^7 para cada uno de A_1 y/o A_2 se selecciona independientemente de C_{1-4} alquilo el cual alquilo se sustituye por uno o más grupos V^1), o (ii) forma, junto con R^7 de un grupo W (especialmente donde W es $CR^7R^7-CR^7R^7$), un anillo heterocíclico;

V^1 es OH, CN, halo, -O-arilo, arilo -O-sustituido, -O-heterociclo, heterociclo -O-sustituido, -O-CO-alquilo, alquilo -O-CO-sustituido, -O-(alquilsililo), -O-arilalquilo, alquilo -O-arilo sustituido, -O-CO-alquilo, alquilo -O-CO-sustituido, -O-CO-arilalquilo, alquilo -O-CO-arilo sustituido, -O-CO-arilo, -O-CO-arilo sustituido, -O-CO-heterociclo, heterociclo -O-CO-sustituido, -S-(arilo opcionalmente

sustituid)-NH-CO-(alquilo opcionalmente sustituido), -SO-(arilo opcionalmente sustituido)-NH-CO-(alquilo opcionalmente sustituido), -SO2-(arilo opcionalmente sustituido)-NH-CO-(alquilo opcionalmente sustituido), -NH-SO2-arilo, -NH-SO2-arilo sustituido, -NH-CO-O-(arilalquilo opcionalmente sustituido), -NH-CO-O-alquilo, -NH-CO-O-sustituido alquilo, -NH-CO-alquilo, -NH-CO-sustituido alquilo, -NH-CO-arilo, -NH-CO-arilo sustituido, -NH-CO-(arilalquilo opcionalmente sustituido), -NH-CO-(alquilo opcionalmente sustituido)-O-(arilo opcionalmente sustituido), -N(alquilo opcionalmente sustituido)(arilo opcionalmente sustituido), -N(alquilo opcionalmente sustituido)(arilalquilo opcionalmente sustituido), -COH, -COOH, -CO-O-alquilo, -CO-O-sustituido alquilo, -CO-O-arilalquilo opcionalmente sustituido, -CO-arilo, -CO-arilo sustituido, -O-CO-NH-arilo, -O-CO-NH-arilo sustituido, -CO-NH-arilo, -CO-NH-arilo sustituido, -CO-NH-arilalquilo, -CO-NH-arilalquilo sustituido, -O-(arilo opcionalmente sustituido)-NH-CO-(alquilo opcionalmente sustituido);

Y es -O-, -SO-, -N(V^2)-, -CH_2-N(V^2)-, -CO-N(alquilo)-, -CH_2-S-, -CH_2-SO_2-;

V^2 es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, -CO-alquilo, -CO-O-arilo, -CO-O-arilalquilo;

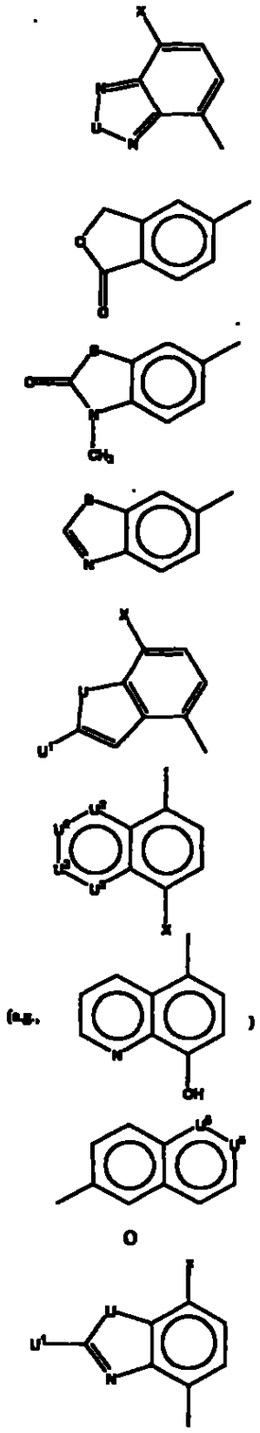
W es $CR^7R^{7'}$—$CR^7R^{7'}$ (donde R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan cada uno independientemente de H, OH, alquilo o alquilo sustituido (tal como hidroxialquilo), o donde R^7 forma un anillo heterocíclico junto con R^7 de A_1 o A_2), $CR^8CR^{8'}$ (donde R^8 y $R^{8'}$ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo o alquilo sustituido (tal como hidroxialquilo)), $CR^7R^{7'}$—C=O (donde R^7 y $R^{7'}$ son cada uno hidrógeno, o donde R^7 forma un anillo heterocíclico junto con R^7 de A_1 o A_2), N=CR^8 (donde R^8 es alquilo), cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido;

Z_1 y Z_2 son O; y

Q_1 y Q_2 son H.

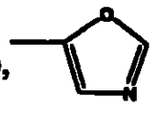
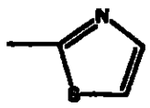
00430
496

GruposG-L preferidos son naftilo opcionalmente sustituido y grupos heterocíclicos bicíclicos fusionados opcionalmente sustituidos tales como grupos heterocíclicos benzofusionados opcionalmente sustituidos (por ejemplo, unidos al residuo de la molécula a través de la porción benceno), especialmente aquellos grupos donde el anillo heterocíclico unido a benceno tiene 5 miembros ejemplificados por benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzoxadiazol o benzotiofeno, por ejemplo:



donde

X = halo (esp F), OH, CN, NO_2 o 

(por ejemplo,   o );

U es O o S (donde S puede oxigenarse opcionalmente, por ejemplo, en SO);

U^1 es CH_3 ó CF_3;

cada U^2 es independientemente N, CH o CF;

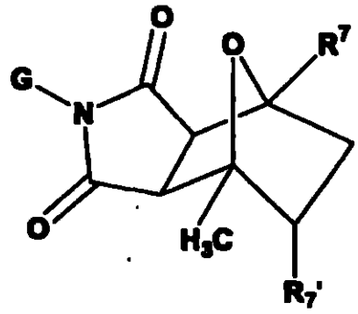
U^3 es N, O o S;

U^4 y U^5, junto con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido el cual puede ser parcialmente insaturado o aromático y el cual contiene 1 a 3 heteroátomos de anillo;

cada U^6 es independientemente CH o N; y

(P) denota doble(s) enlace(s) opcional(es) dentro del anillo formado por U^3, U^4 y U^5.

Un subgénero especialmente preferido incluye compuestos de la fórmula I que tienen la siguiente estructura, o sus sales:



donde G es un grupo naftilo opcionalmente sustituido o heterocíclico bicíclico bezo-fusionado, R^7 es CH_3 o C_{1-4}alquilo sustituido por V' y R^7 es H o hidroxilo.

Compuestos donde R^7 es hidroxilo pueden proporcionar una mayor solubilidad en agua y estabilidad metabólica, en relación con los compuestos correspondientes donde R^7 es H, además de poseer excelente permeabilidad y elevados niveles de sangre sistémica. Estos compuestos

que llevan un hidroxilo pueden obtenerse *in vivo* mediante metabolismo del compuesto correspondiente donde R^7 es H, así como mediante métodos sintéticos preparativos como los descritos aquí.

Uso y Utilidad

Los compuestos de la presente invención modulan la función de los receptores hormonales nucleares (NHR), e incluyen compuestos que son, por ejemplo, agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de andrógeno (AR), el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR), el receptor glucocorticoide (GR), el receptor mineralocorticoide (MR), el receptor esteroide y xenobiótico (SXR), otros NHR's de unión esteroide, los receptores huéfanos u otros NHR's. Se prefiere la modulación selectiva de uno de tales NHR en relación con otros dentro de la familia NHR. "Modulación" incluye, por ejemplo, activación (por ejemplo, actividad agonista tal como actividad de receptor de andrógeno selectivo) o inhibición (por ejemplo, actividad antagonista).

Por lo tanto, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de condiciones asocidas con NHR. Una "condición asociada con NHR", tal como se emplea aquí, denota una condición o desorden que puede tratarse modulando la función de un NHR en un sujeto, en donde el tratamiento comprende la prevención (por ejemplo, tratamiento profiláctico), alivio parcial o cura de la condición o desorden. La modulación puede ocurrir localmente, por ejemplo, dentro de ciertos tejidos del sujeto, o más extensivamente durante todo el tiempo en que un sujeto esté siendo tratado por dicha condición o desorden.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de condiciones y desórdenes incluyendo, pero no limitados a, aquellos descritos a continuación:

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas, o antagonistas parciales del receptor de estrógeno, preferiblemente selectivamente a ese receptor, en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor de

estrógeno. Aplicaciones de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: osteoporosis, sofocos, resequedad vaginal, cáncer de próstata, cáncer de senp, cáncer del endometrio, cánceres que expresan el receptor de estrógeno tales como los cánceres antriormente mencionados y otros, anticoncepción, terminación del embarazo, menopausia, amenorrea, y dismenorrea.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de progesterona, preferiblemente selectivamente a ese, en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor de progesterona. Aplicaciones de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: cáncer de seno, otros cánceres que contienen el receptor de progesterona, endometriosis, caquexia, anticoncepción, menopausia, ciclosincronía, meniginoma, dismenorrea, fibroides, terminación del embarazo, inducción de trabajo de parto y osteoporosis.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor glucocorticoide, preferiblemente selectivamente a ese en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor glucocorticoide. Aplicacion de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, cáncer de próstata, cáncer de seno, enfermedad de Alzheimer, desórdenes sicóticos, fármacodependencia, diabetes mellitus no dependiente de insulina, y como agentes de bloqueo del receptor de dopamina o, de lo contrario, como agentes para el tratamiento de desórdenes mediados por el receptor de dopamina.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor mineralocorticoide, preferiblemente selectivamente a ese receptor, en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor mineralocorticoide. Aplicaciones de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: síntoma de privación de fármacos y enfermedades inflamatorias.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de aldosterona, preferiblemente selectivamente a ese receptor, en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor de aldosterona. Una aplicación de dichos compuestos incluye pero no se limita a: falla cardiaca congestiva.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de andrógeno, preferiblemente selectivamente a ese receptor, en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor de andrógeno. Aplicaciones de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: hirsutismo, acné, seborrea, enfermedad de Alzheimer, alopecia androgénica, hipogonadismo, hiperpilosidad, hipertrofia de prostate benigna, adenomas y neoplasias de la próstata (tal como cancer prostático metastásico avanzado), tratamiento de células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógeno tal como en el caso de cánceres de seno, cerebro, piel, ovarios, vejiga, linfático, hepático y renal, modulación de cánceres pancreáticos de expresión VCAM y sus aplicaciones para el tratamiento de falla cardiaca, inflamación y modulaciones inmunes, modulación de la expresión VEGF y sus aplicaciones para uso como agentes antiangiogénicos, osteoporosis, espermatogénesis supresora, libido, caquexia, endometriosis, síndrome de ovarios poliquísticos, anorexia, suplemento de andrógenos para niveles reducidos de testosterona, condicionados por la edad, en los hombres, menopausia masculina, reemplazo de hormonas masculinas, disfunción sexual masculina y femenina, e inhibición de atrofia muscular en pacientes ambulatorios. Por ejemplo, se contempla la modulación pan AR, prefiriéndose particularmente modulación AR selectivo de la próstata ("SARM"), tal como para el tratamiento de cánceres prostáticos de fase temprana.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como antagonistas (preferiblemente, selectivos) del receptor de andrógeno mutado, por

ejemplo, encontrado en muchas líneas tumorales. Ejemplos de dichos mutantes son los encontrados en líneas de células tumorales prostáticas reperesentativas tales como LNCap, (T877A mutation, Biophys. Acta, 187, 1052 (1990)), PCa2b, (L701H & T877A mutations, J. UroL, 162, 2192 (1999)) y CWR22, (H874Y mutation, Mol. Endo., 11, 450 (1997)). Aplicaciones de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: adenomas y neoplasias de la próstata, cáncer de seno y cáncer endometrial.

Compuestos de fórmula I pueden aplicarse como agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor esteroide y xenobiótico, preferiblemente selectivamente a ese receptor, en un conjunto de condiciones médicas que implican modulación de la vía del receptor esteroide y xenobiótico. Aplicaciones de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a: tratamiento de desregulación de homeostasis del colesterol, atenuación del metabolismo de agentes farmacéuticos mediante co-administración de un agente (compuesto de la presente invención) que modula los efectos reguladores P450 de SXR.

Junto con los NHR ya mencionados, existe también un número de NHR para los cuales no pueden caracterizarse los ligandos activadores o desactivadores. Estas proteínas se clasifican como NHR debido a la marcada homología de secuencia con otros NHR, y se conocen como los receptores huérfanos. Debido a que los receptores huérfanos muestran una marcada homología de secuencia con otros NHR, los compuestos de fórmula I incluyen aquellos que sirven como moduladores de la función de los NHR huérfanos. Receptores huérfanos que son modulados por moduladores NHR tales como compuestos dentro de la órbita de fórmula I se ejemplifican por, pero no se limitan a, los enumerados en Tabla 1. Aplicaciones terapéuticas ejemplares de moduladores de dichos receptores huérfanos se encuentran también enumerados en Tabla 1, pero no se limitan a los ejemplos incluidos allí.

Tabla 1. Receptores hormonales nucleares huérfanos ejemplares, forma (M = monomérica, D = heterodimérica, H = homodimérica), expresión de

tejido y aplicaciones terapéuticas blanco. (CNS = sistema nervioso central)

Receptor	Forma	Expresión de Tejido	Aplicación Terapéutica Blanco
NURR1	M/D	Neuronas Dopaminérgicas	Mal de Parkinson
RZRβ	M	Cerebro (Pituitaria), Músculo	Trastornos del Sueño
RORα	M	Cerebelo, Células de Purkinje	Artritis, Ataxia del Cerebelo
NOR-1	M	Cerebro, Músculo, Corazón, Suprarrenal, Timo	Trastornos del CNS I, Cáncer
NGFI-Bβ	M/D	Cerebro	Trastornos del CNS
COUP- Tfα	H	Cerebro	Trastornos del CNS
COUP- TFβ	H	Cerebro	Trastornos del CNS
COUP- TFγχ	H	Cerebro	Trastornos del CNS
Nur77	H	Cerebro, Timo, Suprarrenales	Trastornos del CNS
Rev-ErbAα	H	Músculo, Cerebro (Ubicuo)	Obesidad
HNF4α	H	Hígado, Riñón, Intestino	Diabetes
SF-1	M	Gónadas, Pituitaria	Trastornos Metabólicos
LXRα,β	D	Riñón (Ubicuo)	Trastornos Metabólicos
GCNF	M/H	Testículos, Ovario	Infertilidad
ERRα,β	M	Placenta, Hueso	Infertilidad, Osteoporosis
FXR	D	Hígado, Riñón	Trastornos Metabólicos
CARα	H	Hígado, Riñón	Trastornos Metabólicos
PXR	H	Hígado, Intestino	Trastornos Metabólicos

La presente invención proporciona por tanto métodos para el tratamiento de trastornos relacionados con NHR, que comprenden el paso de administrar a un sujeto necesitado del mismo por lo menos un compuesto de fórmula I en una cantidad efectiva para el mismo. Otros agentes terapéuticos tales como los descritos más adelante pueden emplearse con los compuestos inventivos en los presentes métodos (por ejemplo, separadamente, o formulados juntos como una dosis fija). En los métodos de la presente invención, dicho(s) otro(s) agente(s) terapéutico(s) pueden administrarse antes de, simultáneamente con o a continuación de la administración del(de los) compuesto(s) de la presente invención.

En igual forma, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la fórmula I capaces de tratar un trastorno asociado con NHR en una cantidad efectiva para el mismo, y un portador de aceptación farmacéutica aceptable (vehículo o diluyente). Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe más adelante, y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos sólidos o líquidos y diluyentes, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado al modo de administración deseada (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, preservantes, estabilizadores, sabores, etc.) de acuerdo con técnicas tales como las bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica.

Debe notarse que los compuestos de la presente invención son, sin limitación en cuanto a su mecanismo de acción, útiles en tratar cualquiera de los trastornos o indisposiciones enumerados o descritos aquí tal como enfermedades inflamatorias o cánceres, u otras enfermedades proliferativas, y en composiciones para tratar dichos trastornos o indisposiciones. Dichos trastornos e indisposiciones incluyen, sin limitación, cualquiera de los descritos anteriormente, así como los descritos a continuación tales como: mantenimiento de la fuerza y funcionamiento muscular (por ejemplo, en las personas mayores); reversión o prevención de debilidad declinación o prevención del descenso funcional asociado con la edad ("ARFD") en la personas mayores (por ejemplo, sarcopenia); tratamiento de efectos colaterales catabólicos de glucocorticoides; prevención y/o tratamiento de masa ósea reducida, densidad o crecimiento (por ejemplo, osteoporosis y osteopenia); tratamiento de síndrome de fatiga crónica (CFS); melalagia crónica; tratamiento síndrome de fatiga aguda y pérdida muscular a raíz de una cirugía selectiva (por ejemplo, rehabilitación pos-quirúrgica); aceleración de curación de heridas; acelerar la reparación de fractura ósea (tal como acelerar la recuperación de pacientes con fractura de cadera); acelerar la curación de fracturas complicadas, por ejemplo distracción osteogénica; reemplazo de articulaciones; prevención de formación de adhesión pos-quirúrgica; aceleración de reparación dental o crecimiento;

00458
504

mantenimiento de la función sensorial (por ejemplo, oído, vista, olfato y tacto); tratamiento de enfermedad periodontal; tratamiento de deterioro progresivo derivado de fracturas y deterioro progresivo en conexión con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad hepática crónica, SIDA, falta de peso, caquexia de cáncer, recuperación de quemaduras y tramas, estado catabólico crónico (por ejemplo, coma), desórdenes del apetito (por ejemplo, anorexia) y quimioterapia; tratamiento o cardiomiopatía; tratamiento de trombocitopenia; tratamiento de retardo del crecimiento en conexión con la enfermedad de Crohn; tratamiento de síndrome de intestino corto; tratamiento síndrome de intestino irritable; tratamiento de enfermedad intestinal inflamatoria; tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; tratamiento de complicaciones asociadas con transplante; tratamiento de baja estatura fisiológica inclusive niños con deficiencia hormonal del crecimiento y baja estatura asociada con afección crónica; tratamiento de obesidad y retardo del crecimiento asociado con obesidad; tratamiento de anorexia (por ejemplo, asociada con caquexia o envejecimiento); tratamiento de hipercortisolismo y síndrome de Cushing; enfermedad de Paget; tratamiento de osteoartritis; inducción de liberación de hormona del crecimiento; tratamiento de osteocondrodisplasias; tratamiento de depresión, nerviosismo, irritabilidad y estrés; tratamiento de energía mental reducida y baja auto-estima (por ejemplo, motivación/seguridad en uno mismo); mejora de la función cognitiva (por ejemplo, el tratamiento de demencia, inclusive la enfermedad de Alzheimer y pérdida de la memoria a corto plazo); tratamiento de catabolismo en conexión con disfunción pulmonar y dependencia ventilatoria; tratamiento de disfunción cardiaca (por ejemplo, asociada con enfermedad valvular, infarto del miocardio, hipertrofia cardiaca o falla cardiaca congestiva); reducir la presión sanguínea; protección contra la disfunción ventricular o prevención de eventos de reperfusión; tratamiento de adultos en diálisis crónica; reversión o des-aceleramiento del estado catabólico de envejecimiento; atenuación o reversión de respuestas catabólicas a proteína a raíz de un trauma (por ejemplo, reversión del estado

catabólico asociado con cirugía, falla cardiaca congestiva, miopatía cardiaca, quemaduras, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), etc.); reducir caquexia y pérdida de proteínas debida a enfermedad crónica tales como cáncer o SIDA; tratamiento de hiperinsulinemia inclusive nesidioblastosis; tratamiento de pacientes inmuno-suprimidos; tratamiento de deterioro progresivo en conexión con esclerosis múltiple u otros desórdenes neuro-degenerativos; promoción de reparación de mielina; mantenimiento de espesor de la piel; tratamiento homeostasis metabólica y homeostasis renal (por ejemplo, en los mayores endebles); estimulación de osteoblastos, remodelación ósea y crecimiento del cartílago; regulación de ingesta de alimentos; tratamiento de resistencia a la insulina, inclusive diabetes sacarina no insulinodependiente (NIDDM), en mamíferos (por ejemplo, humanos); tratamiento de resistencia a la insulina en el corazón; mejora de la calidad del sueño y corrección del hiposomatotropismo relativo a la senescencia debido al elevado aumento en sueño con movimiento rápido del sueño ocular REM y una disminución en la latencia REM; tratamiento de hipotermia; tratamiento de falla cardiaca congestiva; tratamiento de lipodistrofia (por ejemplo, en pacientes que toman terapias HIV o SIDA tal como inhibidores de proteasa); tratamiento de atrofia muscular (por ejemplo, debido a inactividad física, reposo en cama o trastornos que implican reducción de peso); tratamiento de deterioro músculo esquelético (por ejemplo, en los mayores); mejora de la función pulmonar general; tratamiento de desórdenes del sueño; y el tratamiento del estado catabólico dolencia crítica prolongada; tratamiento de hirsutismo, acné, seborrea, alopecia androgénica, anemia, hiperpilosidad, hipertrofia benigna de próstata, adenomas y neoplasias de la próstata (por ejemplo, cáncer de próstata metastásico avanzado) y células tumorales malignas que contienen un receptor de andrógeno, tal como es el caso de cánceres de mama, cerebro, piel, ovarios, vejiga, linfáticos, hígado y riñón; cánceres de la piel, páncreas, endometrio, pulmón y colon; osteosarcoma; hipercalcemia de malignidad; enfermedad ósea metastásica; tratamiento de espermatogénesis, endometriosis y síndrome de ovarios poliquísticos;

contrarrestar pre-eclampsia, eclampsia de embarazo trabajo de parto prematuro; tratamiento de síndrome premenstrual; tratamiento de sequedad vaginal; niveles de testosterona reducidos relacionados con lo edad en hombres, menopausia masculina, hipogonadismo, reemplazo de hormonas masculinas, disfunción sexual masculina y femenina (por ejemplo, disfunción eréctil, energía sexual disminuida, bienestar sexual, libido disminuida), contracepción masculina y femenina, pérdida del cabello, Síndrome de Reaven y la mejora del rendimiento/fuerza ósea y muscular; y los trastornos, enfermedades y dolencias referenciadas colectivamente como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico como se desglosan en Johannsson *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82,727-34 (1997).

Los presentes compuestos tienen utilidad terapéutica en la modulación de activación/proliferación de célula inmune, por ejemplo, como inhibidores competitivos de reacciones de enlace de receptor/ligando intercelular que implican CAMs (moléculas de adhesión celular) y leucointegrinas. Por ejemplo, los presentes compuestos modulan LFA-ICAM 1, y son particularmente útiles como antagonistas LFA-ICAM 1, y en el tratamiento de todos los trastornos asociados con LFA-ICAM 1 tales como trastornos inmunológicos. Utilidades preferidas de los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a: trastornos inflamatorios tales como los resultantes de una respuesta del sistema inmune no específico en un mamífero (por ejemplo, síndrome de membrana hialina en adultos, choque, toxicidad del oxígeno, síndrome de lesión multiorgánica derivado de septicemia, síndrome de lesión multiorgánica derivado de trauma, lesión de reperfusión de tejido debido a una derivación quirúrgica (**bypass**) cardiopulmonar, infarto del miocardio o uso con agentes trombolíticos, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artritis reactiva, con componentes inflamatorios agudos, apoplejía, lesión térmica, hemodiálisis, leucaferesis, colitis ulcerativa, enterocolitis necrotizante y síndrome asociado con transfusión de granulocitos) y trastornos resultantes de una respuesta del sistema inmune específico en un mamífero (por ejemplo, psoriasis, rechazo de transplantes de órganos/tejido, reacciones injerto vs. anfitrión y

enfermedades auto-inmunes inclusive el síndrome de Raynaud, tiroiditis auto-inmune, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes sacarina insulino-dependiente, uveítis, enfermedad de intestino con tendencia a la inflamación incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y lupus sistémico eritematoso). Los presentes compuestos pueden emplearse para tratar el asma o como un adjunto para minimizar la toxicidad con terapia de citoquinas en el tratamiento de cánceres. Los presentes compuestos pueden emplearse en el tratamiento de todas las enfermedades actualmente tratables mediante terapia con esteroides. Los presentes compuestos pueden emplearse para el tratamiento de éstas y otras indisposiciones, solos o con otros agentes inmuno-supresores o anti-inflamatorios. De acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I puede administrarse antes del síntoma inicial de la inflamación (con el fin de suprimir una inflamación anticipada) o luego de la iniciación de la inflamación. Cuando se suministran en forma profiláctica, el (los) compuesto(s) inmuno-supresor(es) se provee(n) preferiblemente antes de una respuesta o síntoma inflamatorio (por ejemplo, antes de, en, o poco después del momento de un transplante de órgano o tejido, pero antes de cualquier tipo de síntomas o rechazo de órganos). La administración profiláctica de un compuesto de la fórmula I previene o atenúa cualquier respuesta inflamatoria subsiguiente (tal como, por ejemplo, rechazo de un órgano o tejido transplantado, etc.) La administración de un compuesto de la fórmula I atenúa cualquier inflamación actual (tal como, por ejemplo, el rechazo de un órgano o tejido transplantado).

Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos aquí por cualquier medio apropiado, por ejemplo, oralmente, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, gránulos o polvos; sub-lingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intrasternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones estériles inyectables, acuosas o no-acuosas); nasalmente, inclusive administración a la membranas nasales, tal como mediante un atomizador de inhalación;

tópicamente, como en la forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en la forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación ampliada. La liberación inmediata o la liberación ampliada puede lograrse mediante el empleo de composiciones farmacéuticas apropiadas que incluyen los presentes compuestos, o, particularmente en el caso de liberación ampliada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos pueden administrarse también mediante liposomas.

Composiciones ejemplares para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa micro-cristalina para impartir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como promotor de viscosidad, y edulcorantes o agentes saborizantes tales como los conocidos en el arte; y las tabletas de liberación inmediata pueden contener, por ejemplo, celulosa micro-cristalina, fosfato bi-cálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, extensores, des-integrantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en el arte. Los compuestos de fórmula I pueden administrarse igualmente a través de la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Tabletas moldeadas, tabletas comprimidas o tabletas secadas por congelamiento son formas ejemplares que pueden emplearse. Composiciones ejemplares incluyen aquellas que formulan el (los) presente(s) compuesto(s) con diluyentes que se disuelven fácilmente tales como mannitol, lactosa, sucrosa y/o ciclodextrinas. También incluidos en dichas formulaciones pueden hallarse excipientes con alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilen glicoles (PEG). Dichas formulaciones pueden incluir asimismo un excipiente para contribuir a la adhesión mucosal tal como as hidroxi propil celulosa (HPC), hidroxi propil metil celulosa (HPMC), carboxi metil celulosa de sodio (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y

agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo Carbopol 934). Del mismo modo, pueden agregarse lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores para comodidad de fabricación y empleo.

Composiciones ejemplares para administración con aerosol nasal o inhalación incluyen soluciones en salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros preservantes apropiados, para mejorar la bio-disponibilidad, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en el arte.

Composiciones ejemplares para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o solventes adecuados, parenteralmente aceptables, no tóxicos, tales como mannitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónico, u otros agentes apropiados dispersantes o humectantes y de suspensión, inclusive mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, inclusive ácido oleico, o Cremaphor.

Composiciones ejemplares para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente adecuado no irritante, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilen glicoles, los cuales son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Composiciones ejemplares para administración tópica incluyen un portador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelatinizado con polietileno).

La cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede determinarse por alguien con habilidades ordinarias en el arte, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un adulto humano de desde alrededor de 1 hasta 100 (por ejemplo, 15) mg/kg de peso corporal de compuesto activo por día, el cual puede administrarse en una dosis única o en la forma de dosis divididas individuales tales como desde 1 a 4 veces por día. Se entenderá que el nivel de dosis específica y la frecuencia de la dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá

de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la prolongación de la acción del compuesto, la especie, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y el tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y severidad de la condición particular del trastorno. Sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, muy preferiblemente especies mamíferas tales como humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, sujetos a trastornos asociados a NHR.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación con cada otro y/o otros agentes terapéuticos apropiados, útiles en el tratamiento de trastornos asociados a NHR, por ejemplo, un material antibiótico u otro material de acción farmacéutica.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes promotores de crecimiento, tales como, pero no limitados a, TRH, dietilestilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas serie E, compuestos divulgados en la Patente Estadounidense No. 3,239,345, por ejemplo, zeranol, y compuestos divulgados en la Patente Estadounidense No. 4,036,979, por ejemplo, sulbenox o péptidos divulgados en la Patente Estadounidense No. 4,411,890.

Los compuestos de la invención pueden usarse igualmente en combinación con secretagogos hormonales de crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (como se describe en la Patente Estadounidense No. 4,411,890 y publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (como se describe en WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920, o con factor liberador de hormonas de crecimiento y sus análogos u hormona del crecimiento y sus análogos o somatomedinas inclusive IGF-1 y IGF-2, o con agonista alfa-adrenérgicos, tales como agonistas de clonidina o serotinina 5-HT_D, tales como sumatriptano, o agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, tales como fisostigmina y piridostigmina. Un uso más de los compuestos

divulgados de la invención se da en combinación con la hormona paratiroideo, PTH(1-34) o bifosfonatos, tales como MK-217 (alendronato).

Otro uso más de los compuestos de la invención se da en combinación con un modulador de regulador de estrógeno, testosterona, un modulador de estrógeno selectivo, tal como tamoxifeno o raloxifeno, u otros moduladores de receptor de andrógeno, tal como los divulgados en Edwards, J. P. y colaboradores, *Bio. Med. Chem. Let.*, 9,1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 42, 210-212 (1999).

Un uso adicional de los compuestos de esta invención se da en combinación con agonistas de receptor de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetado de medroxiprogesterona (MPA).

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse solos o en combinación con cada otro y/o otros modulares de receptores hormonales nucleares u otros agentes terapéuticos apropiados útiles en el tratamiento de los trastornos ya mencionados, inclusive: agentes anti-diabéticos; agentes anti-osteoporosis; agentes anti-obesidad; agentes anti-inflamatorios; agentes anti-ansiedad; anti-depresivos; agentes anti-hipertensivos; agentes anti-plaquetas; agentes anti-trombóticos y trombolíticos; glicósidos cardiacos; agentes reductores de colesterol/lípido; antagonista de receptor mineralocorticoide; inhibidores de fosfodiesterasa; inhibidores de proteína tirosina cinasa; miméticos tiroideos (incluyendo agonistas de receptor tiroideo); agentes anabólicos; terapias HIV o SIDA; terapias útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos; y terapias útiles en el tratamiento de trastornos del sueño; agente anti proliferativos; y agentes anti tumorales.

Ejemplos de agentes anti-diabéticos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®),

tiazolidinadionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), - agonistas alfa PPAR, agonistas gamma PPAR, agonistas duales alfa/gamma PPAR, inhibidores SGLT2, inhibidores de glicógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de enlace de ácido graso (aP2) tal como los divulgados en la Estadounidense Serial No. 09/519,079 radicada el 6 de marzo de 2000, inhibidores de péptido-1 (GLP-l) similiar al glucagón, e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Ejemplos agentes anti-osteoporosis apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato, risedronato, PTH, fragmento PTH, raloxifeno, calcitonina, agonistas de receptor de progesterona esteroide o no-esteroide, antagonistas de ligando de RANK, antagonistas de receptor sensor de calcio, inhibidores TRAP, moduladores de receptor de estrógeno selectivo (SERM), inhibidores de estrógeno y AP-1.

Ejemplos agentes anti-obesidad apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores aP2, tales como los divulgados la Estadounidense Serial No. 09/519,079 radicada el 6 de marzo de, 2000, antagonistas gamma PPAR, antagonistas delta PPAR, agonistas beta 3 adrenérgicos, tales como AJ9677 (Taqueda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonista beta 3 conocidos como los divulgados en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, un inhibidor de lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizyme), un inhibidor de reabsorción de serotonina (y dopamina), tal como sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokine (Regeneron), un fármaco de beta receptor tiroideo, tal como ligando de receptor tiroideo como los divulgados en WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) y GB98/284425 (KaroBio), y/o un agente anoréxico, tal como dexanfetamina, fentermina, fenilopropanolamina o mazindol.

Ejemplos agentes anti-inflamatorios adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen prednisona, dexametasona, Enbrel®, inhibidores de ciclooxigenasa (es

decir, inhibidores de COX-1 y/o COX-2 tales como NSAIDs, aspirina, indometacina, ibuprofeno, piroxicam, Naproxen®, Celebrex®, Vioxx®), agonistas/antagonistas de CTLA4-Ig, antagonistas de ligando CD40, inhibidores de IMPDH, tales como antagonistas de integrina micofenolato (CellCept®), antagonistas de integrina alfa-4 beta-7, inhibidores de adhesión celular, antagonistas gamma interferón, ICAM-1, antagonistas de factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, infliximab, OR1384), inhibidores de síntesis de prostaglandina, budesonida, clofazimina, CNI-1493, CD4 antagonistas (por ejemplo, priliximab), p38 mitogen-activated inhibidores de proteína cinasa, inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK), inhibidores IKK, y terapias para el tratamiento de síndrome de intestino irritable (por ejemplo, Zelmac® abridores Maxi-K® tales como los divulgados en la Patente Estadounidense No. 6,184,231 B1).

Ejemplo agentes anti-ansiedad adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepan, lorazepan, buspirona, oxazepan y pamoato de hidroxizina.

Ejemplos anti-depresivos apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen citalopram, fluoxetina, nefazodona, sertralina, y paroxetina.

Ejemplos agentes anti-hipertensivos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores de canal de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo diltiazem, verapamil, nifedipina, amlodipina y mibefradil), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metiloclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benztiazida, tricrinafeno de ácido etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), AT-1 (por ejemplo, losartana, irbesartana, valsartana), antagonistas de receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrsentan y compuestos divulgados en las Patentes

Estadounidenses Nos. 5,612,359 y 6,043,265), antagonista dual ET/AII (por ejemplo, compuestos divulgados en WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neural (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

Ejemplos agentes anti-plaquetas apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, tirofibana), antagonistas P2Y12 (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina, CS-747), antagonistas de receptor de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), aspirina, e inhibidores de PDE-III (por ejemplo, dipiridamol) con o sin aspirina.

Ejemplos de glicósidos cardiacos apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabain.

Ejemplos agentes reductores de colesterol/lípido adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina, o nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina)), inhibidores de escualeno sintetasa, fibratos, secuestrantes de ácido biliar, inhibidores ACAT, inhibidores MTP, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de absorción de colesterol, e inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

Ejemplos de antagonistas de receptor mineralocorticoide apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplerinona.

Ejemplos inhibidores de fosfodiesterasa adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores PDE III tales como cilostazol, e inhibidores PDE IV tales como sildenafil.

Ejemplos miméticos tiroideos apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen tirotropina,

politiroideo, KB-130015, y dronedarona.

Ejemplos agentes anabólicos adecuados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen testosterona, TRH dietilostilbestrol, estrógenos, β-agonistas, teofilina, esteroides anabólicos, dehidroepiandrosterona, encefalinas, prostaglandinas series E, ácido retinoico y compuestos como los divulgados en la Patente Estadounidense No. 3,239,345, por ejemplo, Zeranol®; Patente Estadounidense No. 4,036,979, por ejemplo, Sulbenox® o péptidos como los divulgados en la Patente Estadounidense No. 4,411,890.

Ejemplos terapias HIV o SIDA apropiadas para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, ritonavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, estavudina, y acetato de megestrol.

Ejemplos terapias adecuadas para tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y trastornos cognitivos para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen donepezil, tacrina, revastigmina, 5HT6, inhibidores de gamma secretasa, inhibidores de beta secretasa, bloqueadores de canal SK, bloqueadores Maxi-K, y bloqueadores KCNQs.

Ejemplos terapias adecuadas para tratamiento de trastornos del sueño para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen análogos de melatonina, antagonistas de receptor de melatonina, agonistas ML1B, y antagonistas de receptor GABA/NMDA.

Ejemplos agentes anti-proliferativos apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, FK 506, y adriamicina.

Ejemplos agentes anti-tumorales apropiados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen paclitaxel, adriamicina, epotilonas, cisplatino y carboplatino.

Compuestos de la presente invención pueden emplearse asimismo en

combinación con suplementos nutricionales tales como los descritos en U.S. 5,179,080, especialmente en combinación con proteína de suero o caseína, aminoácidos (tales como leucina, aminoácidos ramificados e hidroximetilobutirato), triglicéridos, vitaminas (por ejemplo, A, B6, B12, folato, C, D y E), minerales (por ejemplo, selenio, magnesio, zinc, cromo, calcio y potasio), carnitina, ácido lipoico, creatina, y coenzima Q-10.

Además, compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos usados en el tratamiento de disfunción sexual, inclusive pero no limitados a inhibidores PDE5, tales como sildenafil o IC-351; con un agente de anti-reabsorción, terapias de reemplazo de hormonas, análogos de vitamina D, calcitoninas, calcio elemental y suplementos de calcio, inhibidores de catepsina K, inhibidores MMP, antagonistas de receptor de vitronectina, antagonistas Src SH_2, inhibidores vacular $-H^+$-ATPasa, agonistas de receptor de progesterona, ipriflavone, fluoruro, antagonistas de RANK, PTH y sus análogos y fragmentos, Tibolone, inhibidores de HMG-CoA reductasa, SERM's, inhibidores p38, prostanoides, inhibidores de dehidrogenasa 17-beta hidroxisteroide e inhibidores de Src cinasa.

Compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con anticonceptivos masculinos, tales como nonoxinol 9 o agentes terapéuticos para el tratamiento de pérdida del cabello, tales como minoxidil y finasterida o agentes químicos terapéuticos, tales como agonistas LHRH.

Por su uso preferido anticáncer o antiangiogénico, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes anti-cáncer y agentes citotóxico y tratamientos útiles en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas, por ejemplo, donde el segundo fármaco tiene el mismo o diferente mecanismo de acción que los presentes compuestos de fórmula I. Ejemplos de clases de agentes anti-cáncer y citotóxicos útiles en combinación con los presentes compuestos incluyen pero no se limitan a: agentes alquilantes tales como

517

mostazas nitrogenadas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, etilenoiminas, y triazenos; antimetabolitos tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; enzimas tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; inhibidores de 5α reductasa; inhibidores de 17β-hidroxi dehidrogenasa esteroide tipo 3; agentes hormonales tales como glucocorticoides, estrógenos/ antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas hormonales liberadores de hormona luteinizante, acetato de octreotida; agentes de disruptor de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos tales como taxanos, por ejemplo, paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), y sus análogos, y epotilonas, tales como epotilonas A-F y sus análogos; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de vinca, epipodofilolotoxinas, taxanos; e inhibidores de topiosomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y varios agentes tales como hidroxiurea, procarbazina, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; y otros agentes usados como agentes anti-cáncer y citotóxicos tales como modificadores de respuesta biológica, factores de crecimiento; moduladores inmune y anticuerpos monoclonales. Los compuestos de la invención pueden usarse también en conjunción con terapia de radiación.

Ejemplos representativos de estas clases de agentes anti-cáncer y citotóxicos incluyen pero no se limitan a clorhidrato de mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, melphalan, ifosfamida, busulfan, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, tiotepa, dacarbazina, metotrexato, tioguanina, mercaptopurina, fludarabina, pentastatina, cladribina, citarabina, fluorouracil, clorhidrato de doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, sulfato de bleomicina, mitomicina C, actinomicina D, safracins, saframicinas, quinocarcinas, discodermolidas, vincristina, vinblastina, tartrato de vinorelbina, etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido, paclitaxel, tamoxifeno, estramustina, sodio fosfato de estramustina,

flutamida, buserelina, leuprolida, pteridina, diyneses, levamisol, aflacon, interferón, interleucinas, aldesleucinas, filgrastim, sargramostim, rituximab, BCG, tretinoina, clorhidrato de irinotecan, betametosona, clorhidrato de gemcitabina, altretamina, y topoteca y cuales quiera análogos o derivados de los mismos.

Miembros preferidos de estas clases incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterin, mitomicina C, ecteinascidina 743, o porfiromicina, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinosido, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melphalan, vinblastina, vincristina, leurosidina, vindesina y leurosina.

Ejemplos de agentes anti-cáncer y otros agentes citotóxicos incluyen los siguientes: derivados de epotilona como se encuentran en la Patente Alemana No. 4138042.8; WO 97/19086, WO 98/22461, WO 98/25929, WO 98/38192, WO 99/01124, WO 99/02224, WO 99/02514, WO 99/03848, WO 99/07692, WO 99/27890, WO 99/28324, WO 99/43653, WO 99/54330, WO 99/54318, WO 99/54319, WO 99/65913, WO 99/67252, WO 99/67253 y WO 00/00485; inhibidores de cinasa dependientes de ciclina como se encuentran en WO 99/24416 (véase también la Patente Estadounidense No. 6,040,321); e inhibidores de prenil-proteína transferasa como se encuentran en WO 97/30992 y WO 98/54966; y agentes tales como genérica y específicamente en la Patente Estadounidense No. 6,011,029 (los compuestos de cuya Patente Estadounidense pueden emplearse juntos con cualesquiera moduladores NHR (inclusive, pero no limitados a, los de la presente invención) tales como moduladores AR, moduladores ER, con moduladores LHRH, o con castración quirúrgica, especialmente en el tratamiento de cáncer).

Las combinaciones de la presente invención pueden formularse igualmente o co-administrarse con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su particular utilidad en administrar terapias asociadas con los trastornos anteriormente mencionados. Por ejemplo, los compuestos de

la invención pueden formularse con agentes para prevenir náusea, hipersensibilidad e irritación gástrica, tales como antieméticos, y antihistamínicos H_1 y H_2.

En lo concerniente al tratamiento de cáncer, los compuestos de esta invención son muy preferiblemente usados solos o en combinación con tratamientos anti-cáncer tales como terapia de radiación y/o con agentes citostáticos y/o citotóxicos, tales como, pero no limitados a, agentes interactivos de ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores farnesil proteína transferasa, tales como los descritos en la Patente Estadounidense No. 6,011,029; inhibidores de topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de topoisomerasa 1, tales como CPT-11 o topotecano; agentes estabilizadores de tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel, otros taxanos, o epotilonas; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracil; antimetabolitos, tales como metotrexato; agentes anti-angiogénicos, tales como angiostatina, ZD6474, ZD6l26 y comberstatina A2; inhibidores de cinasa, tales como anticuerpos específicos her2, Iressa e inhibidores CDK; inhibidores de histona deacetilasa, tales como CI-994 y MS-27-275. Dichos compuestos pueden combinarse asimismo con agentes que suprimen la producción de testosterona circulante tales como agonistas LHRH o antagonistas con castración quirúrgica.

Por ejemplo, terapias conocidas para cáncer de próstata metastásico avanzado incluyen "terapia de ablación de andrógeno completa " en donde el crecimiento del tumor se inhibe controlando el suministro de andrógeno a los tejidos de la próstata mediante castración química (la castración sirve para inhibir la producción de testosterona circulante (T) y dihidrotestosterona (DHT)) seguida por la administración de antagonistas de receptor de andrógeno (AR) (que inhiben la función T/DHT derivada de la conversión de precursores de andrógeno circulante en T/DHT por el tejido prostático). Los compuestos de la presente invención pueden emplearse como antagonistas AR en terapia de ablación completa, solos o en combinación con otros antagonistas AR tales como Flutamida, Casodex,

Nilutamida, o acetato de Ciproterona.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse como adyuvantes de cirugía.

Otra aplicación de los presentes compuestos es en combinación con terapia anticuerpos tales como pero no limitadas a terapia de anticuerpos contra PSCA. Una aplicación adicional es en combinación con vacuna / agentes moduladores inmunes para el tratamiento de cáncer.

Compuestos de la presente invención pueden emplearse de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Serial No. 60/284,438, titulada "Selective Androgen Receptor Modulators and Methods for Their Identification, Design and Use" radicada el 18 de abril de 2001 por Mark E. Salvati *y colaboradores* (Legajo de Apoderado No. LD0250 (PSP)), Solicitud de Patente Provisional que se incorpora aquí por referencia en su integridad (inclusive, pero no limitada a, referencia a todos los compuestos específicos en la fórmula I de la presente invención), y Solicitud de Patente Estadounidense Serial No.____(no asignada), titulada "Selective Androgen Receptor Modulators and Methods for their Indentification, Design and Use" radicada el 20 de junio de 2001 por Mark E. Salvati *y colaboradores* (Legajo de Abogado No. LD0250 (NP)) Solicitud de Patente que se incorpora aquí por referencia en su integridad (inclusive, pero no limitada a, referencia a todos los compuestos específicos en la fórmula I de la presente invención).

Para racematos de compuestos de la presente invención un enantiómero puede, por ejemplo, ser antagonista AR total mientras que otro puede ser un antagonista AR en tejido tumoral sin tener actividad o actividad agonista en tejido no tumoral que contiene el receptor de andrógeno.

Los otros agentes terapéuticos mencionados arriba, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determine en otra forma por alguien con

habilidades ordinarias en el arte.

Los siguientes ensayos pueden emplearse en constatar la actividad de un compuesto como un modulador NHR. Se determinó que varios compuestos de la presente invención tienen actividad de modulador de AR utilizando el ensayo de trans-activación, y ensayos de enlace AR estándares como se describen a continuación.

Ensayos de Trans-activación:

Ensayo AR Específico:

Compuestos de la presente invención se analizaron en ensayos de trans-activación de un constructo indicador transfectado y usando el receptor de andrógeno endógeno de las células anfitrionas. El ensayo de trans-activación proporciona un método para identificar agonistas funcionales y agonistas parciales que imitan, o antagonistas que inhiben, el efecto de hormonas nativas, en este caso, dihidrotestosterona (DHT). Este ensayo puede usarse para predecir actividad *in vivo* pues existe una excelente correlación en ambas series de datos. Véase, por ejemplo T. Berger y colaboradores, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 773 (1992), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia.

Para el ensayo de trans-activación un plásmido indicador se introduce por transfección (un procedimiento para inducir células a tomar genes extraños) en las células respectivas. Este plásmido indicador, que comprende el cADN para una proteína reportera, tal como alcalino fosfatasa secretada (SEAP), controla por antígeno específico de próstata (PSA) las secuencias en dirección opuesta a la transcripción que contienen elementos de respuesta a andrógeno (AREs). Este plásmido indicador funciona como un indicador para la actividad moduladora de transcripción del AR. En consecuencia, el indicador actúa como un sustituto de los productos (mRNA luego proteína) normalmente expresados por un gen bajo control del AR y su hormona nativa. Con el fin de detectar antagonistas, el ensayo de trans-activación se lleva a cabo en la presencia de concentración

constante de la hormona AR natural (DHT) conocida para inducir una señal indicador definida. El aumento de las concentraciones de un antagonista sospechoso disminuirá la señal del indicador (por ejemplo, producción SEAP). De otro lado, exponer las células transfectadas a concentraciones crecientes de un agonista sospechoso aumentará la producción de la señal del indicador.

Para este ensayo, se obtuvieron células LNCaP y MDA 453 de la American Type Culture Collection (Rockville, MD), y se mantuvieron en RPMI 1640 o medio DMEM suplementado con 10% suero de bovino fetal (FBS; Gibco) respectivamente. Las células respectivas se transfectaron transitoriamente mediante electroporación de acuerdo con el procedimiento optimizado descrito por Heiser, 130 Methods Mol. Biol., 117 (2000), con el plásmido indicador SEAP2/PSA540/Potenciador. El plásmido indicador se construyó en la siguiente forma: ADN genómico placental humano comercial se usó para generar por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) un fragmento que contenía el sitio BglII (posición 5284) y el sitio Hind III en posición 5831 del promotor de antígeno específico de próstata humana (acceso # U37672), Schuur, y colaboradores, *J. Biol. Chem.*, **271** (12): 7043-51 (1996). Este fragmento se sub-clonó en el pSEAP2/básico (Clontech) previamente procesado con BglII y HindIII para generar el constructo pSEAP2/PSA540. A continuación un fragmento, portador del fragmento de secuencia humana PSA en dirección opuesta a la trascripción entre posiciones -5322 y –3873, se amplificó por PCR a partir de ADN genómico placental humano. Se introdujeron sitios XhoI y BglII con los cebadores. El fragmento resultante se sub-clonó en pSEAP2/PSA540, procesado con XhoI y BglII respectivamente, para generar el constructo pSEAP2/PSA540/Potenciador. Se recogieron células LNCaP y MDA 453 en medios que contenían FBS destilado con 10% carbón activado. Cada suspensión de células se distribuyó en dos Cubetas Gene Pulser (Bio-Rad) que recibieron luego 8 μg del constructo indicador, y se electroporaron usando un Gene Pulser de Bio-Rad a 210 voltios y 960 μFaradios. A continuación de las transfecciones las células se lavaron e incubaron con

medios que contenían suero fetal bovino destilado en ausencia (blanco) o presencia (control) de 1 nM dihidrotestosterona (DHT; Sigma Chemical) y en la presencia o ausencia de la bicatulamida anti-andrógeno estándar o compuestos de la presente invención en concentraciones que iban desde 10-10 a 10-5 M (muestra). Para cada muestra se usaron duplicados. Las diluciones del compuesto se realizaron en una estación de trabajo de laboratorio Biomek 2000.

Luego de 48 horas, una fracción de sobrenadante se ensayó para detectar actividad SEAP usando el Sistema de Ensayo Genético Indicador Quimioluminiscente Phospha-Light [Chemiluminescent Reporter Gene Assay System Phospha-Light (Tropix, Inc)]. Se determinó la viabilidad de las células restantes empleando el Ensayo de proliferación de Células No-Radiactivas Acuosas CellTiter 96 (MTS Assay, Promega). Brevemente, una mezcla de un compuesto de tetrazolio (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interna; MTS) y un reactivo de acoplamiento de electrones (fenazina metosulfato; PMS) se agregaron a las células. MTS (reactivo de Owen) se bio-reduce por células en un formazan que es soluble en medio de cultivo de tejido y, en consecuencia, su absorbancia a 490nm puede medirse directamente de placas de ensayo de 96 pozos sin procesamiento adicional. La cantidad de producto formazan se mide por la cantidad de absorbancia 490nm que es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo. Para cada replicado la lectura SEAP se normalizó por el valor Abs490 derivado del ensayo MTS. Para el modo antagonista, el % de inhibición se calcula como:

% Inhibición = 100 x (1 – [control promedio – blanco promedio / muestra promedio – blanco promedio])

Se graficaron los datos y se cuantificó la concentración de compuesto que inhibió 50% de la SEAP normalizada (IC_{50}).

Para el modo agonista el % de control se referenció como el efecto del compuesto analizado comparado con el efecto máximo observado con la hormona natural, en este caso DHT, y se calculó como:

% Control = 100 x promedio muestra – promedio blanco/promedio control – promedio blanco

Se graficaron los datos y se cuantificó la concentración de compuesto que activa a niveles 50% de la SEAP normalizada para el control (EC_{50}).

Ensayo de Especificidad GR:

El plásmido indicador utilizado estaba compuesto de el cADN para la proteína SEAP indicadora, como se describe para el ensayo de trans-activación específica de AR. La expresión de la proteína SEAP indicadora se controló por las secuencias de repetición terminal larga de virus de tumor mamario de ratón (MMTV LTR) que contienen tres elementos de respuesta hormonal (HREs) que pueden regularse por GR y PR; véase, por ejemplo, G. Chalepakis y colaboradores, Cell, 53(3), 371 (1988). Este plásmido se transfectó en células A549, que expresan GR endógeno, para obtener un ensayo de trans-activación específica de GR. Células A549 se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Rockville, MD), y se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con 10% suero de bovino fetal (FBS; Gibco). La determinación de la actividad antagonista específica de GR de los compuestos de la presente invención fue idéntica a la descrita para el ensayo de trans-activación específico de AR, salvo que la DHT se reemplazó con 5 nM dexametasona (Sigma Chemicals), un agonista específico de GR. La determinación de la actividad agonista específica de GR de los compuestos de la presente invención se realizó como se describe para el ensayo de trans-activación de AR, en donde uno mide la activación del sistema indicador específico de GR mediante la adición de un compuesto de prueba, en la ausencia de un ligando de agonistas específicos de GR conocido.

Ensayo Específico de PR:

El plásmido indicador utilizado estaba compuesto del cADN para la proteína SEAP indicadora, como se describe para el ensayo de trans-activación específico de AR. La expresión de la proteína SEAP indicadora se controló por las secuencias de repetición terminal larga de virus de tumor mamario de ratón (MMTV L TR) que contienen tres elementos de respuesta hormonal (HREs) que pueden regularse por GR y PR. Este plásmido se transfectó en T47D, que expresa PR endógeno, para obtener un ensayo de trans-activación específico de PR. Células T47D se obtuvieron de la American Type Culture Collection (Rockville, MD), y se mantuvieron en medio DMEM suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS; Gibco). La determinación de la actividad antagonista específica de PR de los compuestos de la presente invención fue idéntica a la descrita para el ensayo de trans-activación específico de AR, salvo que la DHT se reemplazó con 1 nM Promegastona (NEN), un agonista específico para PR. La determinación de la actividad agonista específico de PR de los compuestos de la presente invención se realizó como se describe para el ensayo de trans-activación AR, en donde uno mide la activación del sistema indicador específico de PR mediante la adición de un compuesto de prueba, en la ausencia de un ligando de agonistas específicos de PR conocido.

Ensayo de Enlace AR:

Para todo el ensayo de enlace de células, células humanas LNCaP (T877A mutante AR) o MDA 453 (AR tipo silvestre) en placas de microtitulación de 96 pozos que contenían RPMI 1640 o DMEM suplementado con CA-FBS destilado con 10% carbón activado (Cocaleco Biologicals) respectivamente, se incubaron a 37°C para retirar cualquier ligando endógeno que pudiera estar acomplejado con el receptor en las células. Luego de 48 horas, se llevó a cabo cualquiera de los dos, un análisis de saturación para determinar el K_d para dihidrotestosterona titulada, [^{3}H]-DHT, o un ensayo de enlace competitivo para evaluar la capacidad de los compuestos de prueba para competir con [^{3}H]-DHT. Para

el análisis de saturación, se agregaron a las células medios (RPMI 1640 o DMEM - 0.2% CA-FBS) que contenían [^{3}H]-DHT (en concentraciones que iban desde 0.1 nM a 16 nM) en la ausencia (enlace total) o presencia (enlace no específico) de un exceso molar de 500-x de DHT no etiquetada. Luego de 4 horas a 37°C, se retiró una alícuota de los medios de enlace totales en cada concentración de [^{3}H]-DHT para estimar la cantidad de [^{3}H]-DHT libre. Se retiraron los medios restantes, se lavaron las células tres veces con PBS y se cosecharon en placas UniFilter GF/B (Packard), se agregó Microscint (Packard) y se contaron las placas en un Top-Counter (Packard) para evaluar la cantidad de [^{3}H]-DHT enlazada.

Para el análisis de saturación, la diferencia entre el enlace total y el enlace no específico se definió como enlace específico. El enlace específico se evaluó mediante análisis Scatchard para determinar el K_d para [^{3}H]-DHT. Véase, por ejemplo, D. Rodbard, Mathematics and statistics of ligand assays: an illustrated guide: En: J. Langon and J. J. Clapp, eds., Ligand Assay, Masson Publishing U.S.A., Inc., New York, páginas 45-99, (1981), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia.

Para los estudios de competición, se agregaron a las células medios que contenían 1 nM [^{3}H]-DHT y compuestos de la invención ("compuestos de prueba") en concentraciones que iban desde 10^{-10} a 10^{-5} M. Para cada muestra se utilizaron dos replicados. Después de 4 horas a 37°C, las células se lavaron, se cosecharon y contaron como se describe más arriba. Los datos se graficaron como la cantidad de [^{3}H]-DHT (% de control en la ausencia de compuesto de prueba) restante sobre el rango de la curva de respuesta de la dosis para un compuesto dado. La concentración del compuesto de prueba que inhibió 50% de la cantidad de [^{3}H]-DHT enlazada en la ausencia de ligando competidor (IC_{50}) se cuantificó luego de la transformación log-logit. Los valores K_i se determinaron mediante aplicación de la ecuación de Cheng- Prusoff a los valores IC_{50}, donde:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + (^3\text{H-DHT}) / K_d \text{ para } ^3\text{H-DHT})}$$

Luego de corregir con respecto a enlace no específico, se determinaron los valores IC_{50}. El IC_{50} se define como la concentración de ligando competidor necesario para reducir enlace específico en 50%. Los K_ds para [^{3}H]-DHT para MDA 453 y LNCaP fueron 0.7 y 0.2 nM respectivamente.

Ensayo de Proliferación de Células de Próstata Humana:

Compuestos de la presente invención ("compuestos de prueba") se probaron con respecto a la proliferación de líneas de células de cáncer de próstata humana. Para ello, células MDA PCa2b, una línea de células derivada de la metástasis de un paciente en el que falló la castración, Navone y colaboradores, *Clin. Cancer Res.*, 3, 2493-500 (1997), se incubaron con o sin los compuestos de prueba durante 72 horas y se cuantificó la cantidad de [^{3}H]-timidina incorporada en ADN como una forma de evaluar el número de células y, en consecuencia, la proliferación. La línea de células MDA PCa2b se mantuvo en medios BRFF-HPCl (Biological Research Faculty & Facility Inc., MD) suplementado con 10% FBS. Para el ensayo, la células se pusieron en placas bio-recubiertas de 96 pozos y se incubaron a 37°C en 10% FBS (destilado en carbón activado)/BRFF- BMZERO (sin andrógenos). Luego de 24 horas, las células se trataron en la ausencia (blanco) o presencia de 1 nM DHT (control) o con compuestos de prueba (muestra) de la presente invención en concentraciones que iban desde 10^{-10} a 10^{-5} M. Para cada muestra se emplearon duplicados. Las diluciones de compuesto se realizaron en una estación de trabajo de laboratorio Biomek 2000. Setenta y dos horas más tarde se agregó 0.44 uCi. de [^{3}H]-timidina (Amersham) por cada pozo y se incubó durante otras 24 horas seguida por tripsinización, cosechando las células en filtros GF/B. Se agregó Micro-scint PS a los filtros antes de contarlos en un Beckman TopCount.

El % de Inhibition se calculó como:

% Inhibition = 100 x (1-[promedio $_{control}$ – promedio $_{blanco}$ / promedio $_{muestra}$ – promedio $_{blanco}$]). Se graficaron los datos y se cuantificó la concentración de compuesto que inhibió 50% de la incorporación de la [^{3}H]-timidina

(IC_{50}).

Ensayo de Trans-activación de Mioblasto de Ratón C2C12:

Se desarrollaron dos ensayos de trans-activación funcionales para evaluar la eficacia de agonistas de andrógeno en un entorno de célula muscular usando un indicador de luciferasa. El primer ensayo (ARTA Stable 1) usa una línea de células, Stable 1 (clon #72), que expresa establemente el receptor de andrógeno de rata de longitud total pero requiere la transfección transitoria de un potenciador /indicador. Esta línea de células se derivó de células de mioblasto de ratón C2C12. El segundo ensayo (ARTA Stable 2) usa una línea de células, Stable 2 (clon #133), derivada de Stable 1 que expresa establemente tanto rAR como el indicador/potenciador de luciferasa.

El constructo potenciador/indicador usado en este sistema es pGL3/2XDR- l/luciferasa. Se informó que 2XDR-1 es un elemento de respuesta específica de AR en células CV-1 cells, Brown y colaboradores, *The Journal of Biological Chemisty* **272**, 8227-8235, (1997). Éste se desarrolló por mutagénesis aleatoria de una secuencia de potenciador de consenso AR/GR.

ARTA Stable 1:

1. Células Stable 1 se pusieron en placas formato 96 pozos a 6,000 células/pozo en DMEM de alta glucosa sin rojo fenol (Gibco BRL, Cato No.: 21063-029) que contenía FBS tratado con 10% carbón activado y dextrana (HyClone Cato No.: SH30068.02), 50 mM HEPES Buffer (Gibco BRL, Cato No.: 15630-080), IX MEM Na Piruvato (Gibco BRL, Cato No.: 11360-070), 0.5X Antibiótico-Antimicótico, y 800 µg/ml Geneticina (Gibco BRL, Cato No.: 10131-035).
2. 48 horas después, las células se transfectaron con pGL3/2XDR-1/luciferasa usando Reactivo LipofectAMINE Plus™ (Gibco BRL, Cato No.: 10964-013). Específicamente, 5 ng/pozo pGL3/2XDR-l/luciferasa ADN y 50 ng/pozo de ADN de Esperma de Salmón (como portador) se

diluyeron con 5 µl/pozo de medios Opti-MEMem (Gibco BRL, Cato No.: 31985-070). A esto se agregaron 0.5 µl/pozo de reactivo Plus. Esta mezcla se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. En un recipiente separado se diluyeron 0.385µl/pozo de reactivo LipofectAMINE con 5 µl/pozo de Opti-MEM. La mezcla de ADN se combinó entonces con la mezcla de LipofectAMINE y se incubó durante 15 minutos adicionales a temperatura ambiente. Durante este tiempo, los medios se retiraron de las células y se reemplazaron con 60 µl/pozo de Opti-MEM. A éste se agregaron 10 µl/pozo de mezcla de transfección ADN/LipofectAMINE. Las células se incubaron durante 4 horas.

3. La mezcla de transfección se retira de las células y se reemplaza con 90 µl de medios como en #1 de más arriba.
4. 10µl/pozo de dilución de fármaco apropiado se pone en cada pozo.
5. 24 horas después, se emplea el Sistema de Ensayo de Luciferasa Steady-Glo™ para detectar actividad de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega, Cato No.: E2520).

ARTA stable 2

1. Células Stable 2 se pusieron en placas formato 96 pozos a 6,000 células/pozo en DMEM con alta glucosa sin fenol rojo (Gibco BRL, Cat. No.: 21063-029) que contenía FBS tratado con 10% de carbón activado y dextrano (HyClone Cat. No.: SH30068.02), 50 mM HEPES Buffer (Gibco BRL, Cat. No.: 15630-080), 1X MEM Na Piruvato (Gibco BRL, Cat. No.: 11360-070), 0.5X Antibiótico-Antimicótico, 800 µg/ml Geneticina (Gibco BRL, Cat. No.: 10131-035) y 800 µg/ml Higromicina β (Gibco BRL, Cat. No.: 10687-010).
2. 48 horas después, los medios en las células se retiraron y reemplazaron con 90 µl frescos. 10 µl/pozo de dilución de fármaco apropiado se pusieron en cada pozo.

3. 24 horas después se uso el Sistema de Ensayo de Luciferasa Steady-GloTM se uso para detectar actividad de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega, Cat. No.: E2520).

Véase Solicitud de Patente Estadounidense Serial No.____ (no asignada), titulada "Cell Lines and Cell-Based Assays for Identification of Androgen Receptor Modulators", radicada el 20 de junio de 2001 por Jacek Ostrowski *y colaboradores,* (Legajo de Apoderado No. D0177), Solicitud de Patente que se incorpora aquí por referencia en su integridad.

Ensayo de Proliferación

Ensayo de Proliferación de Células Mamarias de Ratón:

La capacidad de los compuestos de la presente invención ("compuestos de prueba") para modular la función del AR se determinó ensayando dichos compuestos en un ensayo de proliferación utilizando la línea de células mamarias de ratón sensibles a andrógeno, derivada del tumor de Shionogi, Hiraoka *y colaboradores,, Cancer Res.,* **47,** 6560-6564 (1987). Se establecieron clones dependientes Stable AR de la línea Shionogi progenitora confirmando los fragmentos de tumor bajo los procedimientos generales originalmente descritos en Tetuo, *y colaboradores, Cancer Research* **25,** 1168-1175 (1965). Del procedimiento anterior, se aisló una línea estable SC114, se caracterizó y se utilizó para los ensayos de los compuestos del ejemplo. Las células SC114 se incubaron con o sin los compuestos de prueba durante 72 horas y se cuantificó la cantidad de [3H]-timidina incorporada en el ADN como un punto final de sustituto para evaluar el número de células y, por lo tanto, la rata de proliferación, como se describe en Suzuki *y colaboradores, J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **37,** 559-567 (1990). La línea de células SC114 se mantuvo en MEM que contenía 10^{-8} M testosterona y FCS tratado con 2% DCC. Para este ensayo, se pusieron células en microplacas de 96-pozos en los medios de mantenimiento y se incubaron a 37°C. Al día siguiente el medio se cambió a medio libre de suero [Ham's F-12:MEM (1;1, v/v) que

contenía 0.1 % BSA] con (modo antagonista) o sin (modo agonista) 10^{-8} M testosterona y los compuestos de prueba de la presente invención en concentraciones que iban desde 10^{-10} a 10^{-5} M. Para cada muestra se emplearon duplicados. Las diluciones del compuesto se realizaron en una estación de trabajo de laboratorio Biomek 2000. Setenta y dos horas después se agregaron 0.44uCi de [3H]-timidina (Amersham) por pozo y se incubaron durante otras 2 horas seguidas por tripsinización, y cosechando de las células en filtros GF/B. Se añadieron Micro-scint PS a los filtros antes de contarlas en un Beckman TopCount.

Para el modo antagonista el % Inhibición se calculó como:

% Inhibición = 100 x (1−[promedio$_{muestra}$ − promedio $_{blanco}$ / promedio $_{control}$ − promedio $_{blanco}$])

Se graficaron los datos y se cuantificó de compuesto que inhibió 50% de la incorporación de [^{3}H]-timidina (IC_{50}).

Para el modo agonista % Control se referenció como el efecto del compuesto de prueba comparado con el efecto máximo observado con la hormona natural, en este caso DHT, y se calculó como:

% Control = 100 x (promedio $_{muestra}$ − promedio $_{blanco}$ / (promedio $_{control}$ − promedio $_{blanco}$)

Se graficaron los datos y se cuantificó la concentración del compuesto que inhibió 50% de la incorporación de [^{3}H]-timidina (EC_{50}).

<u>Ensayo *In Vitro* Para Medir Trans-represión de AP-1 Inducida por GR:</u>

El ensayo AP-1 es un ensayo indicador de luciferasa a base de células. Células A549, que contienen receptor glucocorticoide endógeno, se transfectaron con un sitio de enlace ADN AP-1 unido al gen de luciferasa.

A continuación las células se cultivaron en RPMI + 10% de suero de ternero fetal (tratado con carbón activado) + Penicilina/Estreptomicina con 0.5mg/ml geneticina. Las células se ponen en placas el día anterior al ensayo a aproximadamente 40.000 células/pozo. El día del ensayo, los medios se retiran por aspiración y 20 µl de tampón de ensayo (RPMI sin fenol rojo + 10% FCS (tratado con carbón activado) + Pen/Strep) se añaden a cada pozo. En este punto, bien sea 20 µl de tampón de ensayo (experimento de control), los compuestos de la presente invención ("compuestos de prueba") (disueltos en DMSO y agregados en concentraciones variables), o bien sea dexametasona (100 nM en DMSO, control positivo) se agregan a cada pozo. A continuación se pre-incubaron las placas durante 15 minutos a 37°C, seguidas por estimulación de las células con 10 ng/ml PMA. Seguidamente las placas se incubaron durante 7 horas a 37°C tras lo cual se adicionaron 40 µl de reactivo de sustrato de luciferasa a cada pozo. Se midió la actividad mediante análisis en un luminómetro por comparación con experimentos de control tratados con tampón o dexametasona. La actividad se designa como % de inhibición del sistema indicador comparado con el control de tampón con 10 ng/ml PMA solo. El control, dexametasona, con una concentración de ≤10 µM suprime típicamente la actividad en 65%. Los compuestos de prueba que demuestran una inhibición de inducción PMA del 50% o mayor a una concentración del compuesto de prueba de ≤10 µM se consideran activos.

Ensayo de Peso Húmedo de Próstata

Ensayo de Antagonista AR:

La actividad de los compuestos de la presente invención como antagonistas AR se investigó en un modelo de rata macho no madura, un ensayo estándar, reconocido, de actividad anti-andrógena de un compuesto dado, como se describe en L. G. Hershberger y colaboradores, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, **83**, 175 (1953); P. C. Walsh y R. F. Gittes, "Inhibition of extratesticular stimuli to prostate growth in the castrated rat by antiandrogens", *Endocrinology*, **86**, 624 (1970); y B. J. Furr y

colaboradores, "ICI 176,334: A novel non-steroid, peripherally selective antiandrogen", *J. Endocrinol.*, **113**, R7-9 (1987), cuyas divulgaciones se incorporan aquí por referencia.

La base de este ensayo es el hecho de que órganos accesorios sexuales masculinos, tales como la próstata y las vesículas seminales, juegan un papel importante en la función reproductora. Estas glándulas se estimulan para crecer y se mantienen en tamaño y función secretoria mediante la presencia continuada de testosterona del suero (T), que es el principal andrógeno del suero (>95%) producido por las células de Leydig en los testículos bajo el control de la hormona luteinizante de la pituitaria (LH) y la hormona estimuladora del folículo (FSH). La testosterona se convierte en la forma más activa, dihidrotestosterona, (DHT), en la próstata mediante 5α-reductasa. Los andrógenos adrenales aportan además alrededor del 20% de la DHT total en la próstata de la rata, comparado con el 40% de la de hombres de 65 años de edad. F. Labrie y colaboradores Clin. Invest. Med., **16**, 475-492 (1993). Sin embargo, ésta no es la principal ruta, puesto que tanto en los animales como en los humanos, la castración a una involución casi completa de la próstata y las vesículas seminales sin adrenalectomía concomitante. En consecuencia, bajo condiciones normales, las adrenales no favorecen un crecimiento significativo de los tejidos de la próstata. M. C. Luque y D. S. Coffey, "*The Physiology of Reproduction*" ed. by E. Knobil y J. D. Neill, **1**, 1435-1487 (1994). Puesto que los órganos sexuales masculinos son los tejidos más responsables de modulación de la actividad andrógena, este modelo se emplea para determinar el crecimiento dependiente del andrógeno de los órganos accesorios sexuales en ratas castradas no maduras.

Ratas machos no maduras (19-20 días de edad Sprague-Dawley, Harlan Sprague-Dawely) se castraron bajo anestesia con metofano. Cinco días después de la cirugía estas ratas castradas (60-70g, 23-25 días de edad) se dosificaron durante 3 días. Los animales se dosificaron sub-cutáneamente (s.c.) 1mg/kg con propionato de testosterona (TP) en vehículo de aceite de cacahuete y compuestos de prueba anti-andrógeno(compuestos

de la presente invención) se dosificaron oralmente y por sonda gástrica (p.o.) en disueltas / suspensiones de 80% PEG 400 y 20% Tween 80 (PEGTW). Los animales se dosificaron (v/w) a 0.5 ml de vehículo / 100g de peso corporal. Los grupos experimentales fueron los siguientes:

1. Vehículo de Control
2. Propionato de Testosterona (TP) (3 mg/rata/día, subcutáneo)
3. TP plus Casodex (administrado p.o. en PEGTW, QD), un antiandrógeno reconocido, como un compuesto de referencia.
4. Para demostrar actividad antagonista, se administró un compuesto de la presente invención ("compuesto de prueba") (p.o. en PEGTW, QD) con TP (s.c. como se administró en el grupo 2) en un rango de dosis.
5. Para demostrar agonista se administró un compuesto de la presente invención ("compuesto de prueba") solo (p.o. en PEGTW, QD) en un rango de dosis.

Al final del tratamiento de 3-días los animales se sacrificaron y se pesó la próstata ventral. Para comparar los datos de diferentes experimentos, los pesos de los órganos sexuales se estandarizaron primeramente como mg por cada 100 g de peso corporal, y el aumento en el peso de los órganos inducido TP se consideró como el aumento máximo (100%). Para el análisis estadístico se empleó ANOVA seguido por una prueba de Student de una cola o de Fischer.

La ganancia y pérdida del peso de los órganos sexuales refleja los cambios del número de células (contenido ADN) y masa de células (contenido de proteínas), dependiendo de la concentración de andrógeno del suero. Véase Y. Okuda y colaboradores, *J. Urol.*, **145**, 188-191 (1991), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia. En consecuencia, la medición del peso húmedo del órgano es suficiente para indicar la bio-actividad de andrógenos y antagonista de andrógeno. En ratas castradas no maduras, el reemplazo de andrógenos exógenos aumenta las vesículas seminales (SV) y la próstata ventral (VP) en una forma que depende de la dosis.

El incremento máximo en el peso de los órganos fue 4 a 5 veces cuando se dosificaron 3 mg/rata/día de testosterona (T) o 1 mg/rata/día de propionato de testosterona (TP) durante 3 días. El EC_{50} de T y TP fueron alrededor de 1 mg y 0.03 mg, respectivamente. El aumento en el peso de las VP y SV se correlacionaron con el aumento en la concentración T y DHT del suero. Aunque la administración de T mostró concentraciones de suero de T y DTH 5 veces mayores 2 horas después de la inyección subcutánea que la de TP, a partir de entonces, estos elevados niveles decayeron muy rápidamente. En contraste, las concentraciones del suero de T y DHT en animales tratados con TP fueron casi consistentes durante las 24 horas, y por lo tanto, TP mostró una potencia alrededor de 10-30 veces más alta que la T libre.

En este modelo de rata castrada no madura, un antagonista AR (Casodex) se administró también simultáneamente con 0.1 mg de TP (ED_{80}), que inhibió el aumento mediado por testosterona en los pesos de las VP y las SV en una manera dependiente de la dosis. Los efectos del antagonista fueron similares cuando se dosificó oral o subcutáneamente. Los compuestos de la invención exhibieron asimismo actividad antagonista AR suprimiendo el aumento mediado por testosterona en los pesos de VP y SV.

Ensayo de Peso Húmedo de la Próstata & Levator Ani

Ensayo de Agonista AR:

La actividad de los compuestos de la presente invención como agonistas AR se investigó en un modelo de rata macho no madura, un ensayo reconocido de los efectos anabólicos en los músculos y efectos de sostenimiento en los órganos sexuales para un compuesto dado, como se describe en L. G. Hershberger y colaboradores, *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, **83**, 175 (1953); B. L. Beyler y colaboradores, "Methods for evaluating anabolic and catabolic agents in laboratory animals", *J. Amer. Med. Women's Ass.*, **23**, 708 (1968); H. Fukuda y colaboradores, "Investigations of the levator ani muscle as an anabolic steroid assay", *Nago Dai. Yak.*

Quen. Nem. **14**, 84 (1966) cuyas divulgaciones se incorporan aquí por referencia.

La base de este ensayo radica en la acción bien definida de agentes androgénicos en el mantenimiento y crecimiento de tejidos musculares y órganos accesorios sexuales en animales y hombres. Los esteroides androgénicos, tales como testosterona (T), han sido bien caracterizados por su capacidad de mantener la masa muscular. El tratamiento de animales o humanos luego de las castraciones con una fuente exógena de T tiene como resultado una reversión de la atrofia muscular. Han sido bien caracterizados los efectos de T sobre la atrofia muscular en el músculo levator ani de la rata. M. Masuoka y colaboradores, "Constant cell population in normal, testosterone deprived and testosterone stimulated levator ani muscles" *Am. J. Anat.* **119**, 263 (1966); Z. Gori y colaboradores, "Testosterone hypertrophy of levator ani muscle of castrated rats. I. Quantitative data" *Boll.-Soc. Ital. Biol. Sper.* **42**, 1596 (1966); Z. Gori y colaboradores, "Testosterone hypertrophy of levator ani muscle of castrated rats. II. Electron-microscopic observations" *Boll. -Soc. Ital. Biol. Sper.* **42**, 1600 (1966); A. Boris y colaboradores, *Steroids* **15**, 61 (1970). Como se describe más arriba los efectos de los andrógenos en el mantenimiento de órganos accesorios sexuales masculinos, tal como la próstata y las vesículas seminales, se encuentra bien descrito. La castración tiene como resultado una rápida involución y atrofia de la próstata y las vesículas seminales. Este efecto puede reversarse mediante la adición exógena de andrógenas. Puesto que tanto el músculo levator ani y los órganos sexuales masculinos son los tejidos más sensibles a los efectos de agentes androgénicos, este modelo se emplea para determinar la reversión, dependiente de andrógeno, de la atrofia en el músculo levator ani y los órganos accesorios sexuales en ratas castradas no maduras. Ratas maduras sexualmente (200-250 g, 6-8 semanas de edad, Sprague-Dawley, Harlan) se adquirieron castradas del proveedor (Taconic). Las ratas se dividieron en grupos y se trataron diariamente durante 7 a 14 días con uno de los siguientes:

1. Vehículo de control

2. Propionato de Testosterona (TP) (3 mg/rata/día, subcutáneo)
3. TP plus Casodex (administrado p.o. en PEGTW, QD), un antiandrógeno reconocido, como compuesto de referencia.
4. Para demostrar actividad antagonista, se administró un compuesto de la presente invención ("compuesto de prueba") (p.o. en PEGTW, QD) con TP (s.c. como se administró en el grupo 2) en un rango de dosis.
5. Para demostrar actividad agonista, se administró un compuesto de la presente invención ("compuesto de prueba") solo (p.o. en PEGTW, QD) en un rango de dosis.

Al final del tratamiento de 7-14 días, los animales se sacrificaron con dioxido de carbono, y se pesaron el levator ani, la vesícula seminal y la próstata ventral. Para comparar los datos de diferentes experimentos, los pesos del músculo levator ani y los órganos sexuales se estandarizaon primeramente como mg por 100 g de peso corporal, y el aumento en peso del órgano inducido por TP se consideró como el aumento máximo (100%). Super-ANOVA (un factor) se utilizó para análisis estadístico.

La ganancia y pérdida de peso de los órganos sexuales refleja los cambios del número de células (contenido de ADN) y masa celular (contenido de proteína), dependiendo de la concentración de andrógeno del suero. Véase Y. Okuda y colaboradores, *J. Urol.*, **145**, 188-191 (1991), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia. Por lo tanto, la medición del peso húmedo del órgano es suficiente para indicar la bio-actividad de andrógenos y antagonista de andrógeno. En ratas castradas no maduras el reemplazo de andrógenos exógenos aumenta el levator ani, vesículas seminales (SV) y próstata en una manera dependiente de la dosis.

El aumento máximo en el peso de los órganos fue 4 a 5 veces cuando se dosificaron 3 mg/rata/día de testosterona (T) o 1 mg/rata/día de propionato de testosterona (TP) durante 3 días. La EC_{50} de T y TP fueron alrededor de 1 mg y 0.03 mg, respectivamente. El aumento en el peso de la VP y SV se correlacionó con el aumento en la concentración de T y DHT en el suero. Aunque la administración de T mostró concentraciones del

suero de T y DHT 5 veces mayores a las 2 horas después de la inyección subcutánea que la de TP, a partir de entonces, estos altos niveles decayeron muy rápidamente. En contraste las concentraciones del suero de T y DHT en animales tratados con TP fueron casi consistentes durante las 24 horas y, por lo tanto, TP demostró una mayor potencia de alrededor de 10-30 veces más alta que T libre.

Ensayo de Xenotransplante de Próstata Humana MDA Pca2b:

Ensayos Antitumor In Vivo: tumores de próstata humana: MDA-PCa-2b se mantuvieron en ratones desnudos Balb/c nu/nu. Los tumores se propagaron como transplantes subcutáneos en ratones desnudos machos adultos (4-6 semanas de edad) utilizando fragmentos de tumor obtenidos de los ratones donantes. El paso del tumor ocurría cada 5-6 semanas.

Para el experimento de la eficacia antitumoral, el número requerido de animales necesarios para detectar una respuesta significativa se combinó al inicio del experimento y a cada uno se le asignó un implante subcutáneo de un fragmento de tumor (~50 mg) con un trocar calibre 13. Los tumores se dejaron crecer aproximadamente 100-200 mg (se excluyeron los tumores por fuera del rango) y los animales se distribuyeron uniformemente en varios grupos de tratamiento y control. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales tratados se revisaron diariamente para detectar toxicidad/mortalidad relacionada con el tratamiento. Cada grupo de animales se pesó antes de la iniciación del tratamiento (Wt1) y luego nuevamente después de la dosis del último tratamiento (Wt2). La diferencia en peso corporal (Wt2-Wt1) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La respuesta tumoral se determinó mediante medición de tumores con un calibrador dos veces a la semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño "objetivo" predeterminado de 0.5 gm. Los pesos de los tumores (mg) se estimaron a partir de la fórmula: peso del tumor = (largo x ancho2)÷2.

El punto final de respuesta del tumor se expresó en términos de

inhibición del crecimiento tumoral (% T/C), definida como la proporción de los pesos tumorales promedio de los tumores tratados (T) con los del grupo de control (C).

Para estimar la eliminación de células tumorales, se calculó primeramente el tiempo de duplicación del volumen del tumor con la fórmula:

> TVDT = Tiempo promedio (días) para que los tumores de control alcanzaran el tamaño objetivo – Tiempo promedio (días) para que los tumores de control alcanzaran la mitad de los tamaños objetivo y, log eliminación de células = (T–C) ÷ (3.32 x TVDT)

Se realizaron evaluaciones estadísticas de los datos utilizando la prueba generalizada Wilcoxon de Gehan.

Tumor de Próstata de Dunning:

El tumor de próstata R3327H de Dunning es un adenocarcinoma sensible a andrógeno bien diferenciado, derivado espontáneamente, de la próstata (Smolev JK, Heston WD, Scott WW, y Coffey DS, *Cancer Treat Rep.* **61**, 273-287 (1977)). El crecimiento de la sub-línea R3327H ha sido seleccionado por crecimiento altamente dependiente de andrógeno y reproducible en ratas macho intactas. Por lo tanto, este modelo y otras sub-líneas de este tumor han sido ampliamente utilizadas para evaluar actividades antitumorales *in vivo* de antiandrógenos tales como flutamida y bacilutamida/Casodex (Maucher A., y von Angerer, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **119**, 669-674 (1993), Furr B.J.A. *Euro. URL.* **18** (suppl. 3), 2-9 (1990), Shain S.A. y Huot RI. *J. Steroid Biochem.* **31**, 711-718 (1988)).

Al comienzo del estudio, los pedazos del tumor Dunning (alrededor de 4 x 4 mm) se transplantan subcutáneamente al flanco de ratas Copenhagen macho maduras (6-7 semanas de edad, Harlan-Sprague Dawley, Indianapolis, MD). Aproximadamente 6 semanas después de la implantación, los animales con tumores de tamaño medible (alrededor de 80 - 120 mm^2) se aleatorizaron en grupos de tratamiento (8-10 ratas/grupo) y

se iniciaron los tratamientos. Un grupo de las ratas se castraron para seguir como control negativo del crecimiento tumoral. Los animales se trataron diariamente con compuestos de la presente invención, antiandrógenos estándar tales como bacilutamida o vehículo (control) durante un promedio de 10 a 14 semanas. Los compuestos de prueba se disolvieron en un vehículo de (2.5 ml/kg de peso corporal) 10% polietilen glicol y 0.05% Tween-80 en 1 % de carboximetil celulosa, PEG/CMC, (Sigma, St Louis, MO). Experimentos terapéuticos típicos incluirían tres grupos de tres dosis cada vez mayores para cada compuesto estándar o compuesto de prueba (en un rango de 300-3 mg/kg).

Los tumores en el grupo vehículo (control) alcanzaron un tamaño de 1.500 a 2.500 mm^3, mientras que el grupo de animales castrados muestra típicamente estasis (estancamiento) tumoral durante las 14 semanas de observación. Se esperaría que los animales tratados oralmente con 20 mg/kg de bicalutamida o flutamida mostraran una reducción del 40% en los volúmenes de los tumores comparada con el control después de 14 semanas de tratamiento. El tamaño de los tumores se midió semanalmente con un calibrador Vernier (Froboz, Suiza), tomando mediciones perpendiculares de longitud y ancho. Los volúmenes de los tumors se midieron en mm^3 utilizando la fórmula: Largo x Ancho x Alto = Volumen. Las diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento y control se evaluaron utilizando análisis ANOVA múltiple, seguido por una prueba *t* de Student, no paramétrica, de una cola.

Ensayo de Peso de Próstata de Rata Madura:

La actividad de los compuestos de la presente invención se investigó en un modelo de rata macho madura, el cual es una variación del ensayo del peso húmedo de próstata & Levator ani descrito más arriba. Los ensayos anteriores *in vivo* son ensayos reconocidos para determinar los efectos anabólicos en los músculos y los efectos de sostenimiento en los órganos sexuales para compuesto dado, como se describe en L. G. Hershberger y colaboradores, *83 Proc. Soc. Expt. Biol. Med.*, 175 (1953); B. L. Beyler y

colaboradores, "Methods for evaluating anabolic and catabolic agents in laboratory animals", 23 *J. Amer. Med. Women's Ass.*, 708 (1968); H. Fukuda y colaboradores, "Investigations of the levator ani muscle as an anabolic steroid assay", *14 Nago Dai. Yak. Quen. Nem.* 84 (1966), cuyas divulgaciones se incorporan aquí por referencia. La base de este ensayo radica en la bien definida acción de agentes androgénicos en el mantenimiento y crecimiento de tejidos musculares y órganos accesorios sexuales en animales y el hombre.

Los órganos accesorios sexuales masculinos, tales como la próstata y las vesículas seminales, juegan un papel importante en la función reproductora. Estas glándulas se estimulan para crecer y se mantienen en tamaño y función secretoria mediante la presencia continuada de testosterona (T) del suero, que es el principal andrógeno del suero (>95%) producido por las células de Leydig en los testículos bajo el control de la hormona luteinizante de la pituitaria (LH) y la hormona estimuladora del folículo (FSH). La testosterona se convierte en la forma más activa, dihidrotestosterona, (DHT), en la próstata mediante 5α-reductasa.

Los andrógenos suprarrenales aportan además el 20% de DHT total en la próstata de rata, comparado con el 40% de la de hombres de 65 años de edad. F. Labrie y colaboradores *16 Clin. Invest. Med.*, 475-492 (1993). Sin embargo, ésta no es una ruta principal, puesto que tanto en los animales como en los humanos, la castración conduce a una involución casi completa de la próstata y las vesículas seminales sin adrenalectomía concomitante. Por lo tanto, bajo condiciones normales los adrenales no aportan un crecimiento significativo de los tejidos prostáticos, M. C. Luque y D. S. Coffey, "The Physiology of Reproduction" ed. por E. Knobil y J. D. Neill, 1, 1435- 1487 (1994). Puesto que los órganos sexuales masculinos y el levator ani son los tejidos más sensibles a la modulación de la actividad de andrógeno, este modelo se utiliza para determinar la actividad de compuestos que modulan la ruta de receptor de andrógeno en ratas maduras.

Junto con su actividad mitogénica en tejidos tales como próstata, vesícula seminal y músculos, la testosterona sirve además como un

regulador negativo de su propia biosíntesis. La producción de testosterona en la célula de Leydig de los testículos es controlada por el nivel de LH circulante liberada de la glándula pituitaria. Los niveles de LH son controlados a su vez por el nivel de LHRH producida en la región del hipotálamo. Los niveles de testosterona en la sangre sirven para inhibir la secreción de LHRH y, subsiguientemente, reducir los niveles de LH y en última instancia, los niveles de testosterona circulante. Midiendo los niveles sanguíneos de LH a medida que son afectados por los compuestos de la presente invención ("compuestos de prueba"), es posible determinar el nivel de actividad agonista o antagonista de dichos compuestos en el eje hipotalámico de este ciclo endocrino.

Conjuntos emparejados de ratas Harlan Sprague-Dawely (40-42 días de edad, 180-220 g), se dosificaron oralmente y por sonda gástrica (p.o.) con los compuestos de prueba en disueltos/suspensiones de 80% PEG 400 y 20% Tween (PEGTW) durante 14 días. Dos grupos de control, uno intacto y uno castrado se dosificaron oralmente solo con el vehículo PEGTW. Los animales se dosificaron (v/w) a 0.5 ml de vehículo/100 g de peso corporal. Los grupos experimentales fueron los siguientes:

1. Vehículo intacto (p.o., PEGTW, QD)
2. Vehículo de control (p.o., PEGTW, QD)
3. Bicalutamida (Casodex, un antiandrógeno reconocido, como compuesto de referencia) o un compuesto de la presente invención, p.o. en PEGTW QD. (en un rango de dosis).

Al final del tratamiento de 14 días, los animales se sacrificaron, y se extrajeron quirúrgicamente la próstata ventral, las vesículas seminales, y el levator ani, y se pesaron. Para comparar los datos de diferentes experimentos, los pesos de los órganos se estandarizaron primeramente como mg por 100 g de peso corporal, y se expresaron como un porcentaje del valor del órgano respectivo en el grupo intacto.

La hormona luteinizante de rata (rLH) se determina cuantitativamente con el estuche Biotrak [125 I] (Amersham Pharmacia Biotek), siguiendo las instrucciones del fabricante. El ensayo se basa en la

competición por la LH presente en el suero del enlace de [^{125}I] rLH a una perla Amerlex-M/suspensión de anticuerpos. La radioactividad que permanece después de la incubación con el suero y lavados subsiguientes se extrapola en una curva estándar para obtener una lectura en ng/ml.

La ganancia y pérdida de peso de los órganos sexuales y levator ani refleja los cambios del número de células (contenido ADN) y masa celular (contenido de proteína), dependientes de la concentración de andrógenos del suero, véase, Y. Okuda y colaboradores, *J. Urol.*, **145**, 188-191 (1991), cuya divulgación se incorpora aquí por referencia. Por lo tanto, la medición del peso húmedo de los órganos es suficiente para indicar la bio-actividad de andrógenos y antagonistas de andrógeno. En el ensayo de ratas maduras, los agentes de agonista activo no tendrán efecto o aumentarán de uno o más de los órganos sensibles al andrógeno (levator ani, próstata, vesícula seminal) y no tendrán un efecto supresor sobre la secreción de LH.

Ensayo de Xenotransplante de Próstata Humana CWR22:

Pruebas Antitumorales *In Vivo*: tumores de próstata humana CWR22 se mantuvieron en ratones desnudos Balb/c nu/nu. Los tumores se propagaron como transplantes subcutáneos en ratones desnudos machos adultos (4-6 semanas de edad) utilizando fragmentos de tumor obtenidos de un ratón donante. El paso del tumor ocurría cada 5-6 semanas.

Para el experimento de la eficacia antitumoral, el número requerido de animales necesarios para detectar una respuesta significativa se combinó al inicio del experimento y a cada uno se le asignó un implante subcutáneo de un fragmento de tumor (~50 mg) con un trocar calibre 13. Los tumores se dejaron crecer aproximadamente 100-200 mg (se excluyeron los tumores por fuera del rango) y los animales se distribuyeron uniformemente en varios grupos de tratamiento y control. El tratamiento de cada animal se basó en el peso corporal individual. Los animales tratados se revisaron diariamente para detectar toxicidad/mortalidad relacionada con el tratamiento. Cada grupo de animales se pesó antes de la iniciación del tratamiento (Wt1) y luego nuevamente después de la dosis del último

tratamiento (Wt2). La diferencia en peso corporal (Wt2-Wt1) proporciona una medida de la toxicidad relacionada con el tratamiento.

La respuesta tumoral se determinó mediante medición de tumores con un calibrador dos veces a la semana, hasta que los tumores alcanzaron un tamaño "objetivo" predeterminado de 0.5 gm. Los pesos de los tumores (mg) se estimaron a partir de la fórmula: peso del tumor = (largo x ancho2)÷2.

El punto final de respuesta del tumor se expresó en términos de inhibición del crecimiento tumoral (%T/C), definida como la proporción de los pesos tumorales promedio de los tumores tratados (T) con los del grupo de control (C).

Para estimar la eliminación de células tumorales, se calculó primeramente el tiempo de duplicación del volumen del tumor con la fórmula:

TVDT = Tiempo promedio (días) para que los tumores de control alcanzaran el tamaño objetivo – Tiempo promedio (días) para que los tumores de control alcanzaran la mitad de los tamaños objetivo

y, Log eliminación de células = (T–C) ÷ (3.32 x TVDT)

Se realizaron evaluaciones estadísticas de los datos utilizando la prueba generalizada Wilcoxon de Gehan.

Los siguientes ejemplos ilustran incorporaciones de la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se emplean acá:

DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

4-DMAP = 4-dimetilaminopiridina

ee = exceso enantiomérico

DMF = dimetilformamida

EtOAc = acetato de etilo

LDA = diisopropilamida de litio

Base de Hünig = N,N-diisopropiletilamina

Me = metilo

RT = Tiempo de retención

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa delgada

TMS = trimetilsililo

pTSA = ácido para-toluenosulfónico

Δ = calor

t-Bu = *tert*-butilo

$PhCH_3$ = tolueno

Pd/C = paladio sobre carbon activado

TsCl = tosil cloruro

TBSOTf = *tert*-butildimetilsililo trifluorometano sulfonato

TBS = *tert*-butildimetilsilano

MeI = yoduro de metilo

$(BOC)_2O$ = di-*tert*-butil dicarbonato

TEA = trietilamina

n-BuLi = *n*-butil litio

rt = temperatura ambiente

LC = cromatografía líquida

Ts = tosilo

Ph = fenilo

EtOH=etanol

DCE = dicloroetano

DMSO = dimetilsulfóxido

Ra-Ni= Níquel de Raney

MS = Cribas moleculares

MS(ES) = Espectrometría de Masa Electro-Spray

mCPBA = ácido m-cloroperoxibenzoico

Sat = saturado

AcOH = ácido acético

MeOH = metanol

Et_2O = éter dietílico

Ac = acetilo

DEAD = dietil azodicarboxilato

h = horas

Et = etilo

WSDCC = dicarbonil dimida soluble en agua, hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

DBAD = di-tertbutilazodicarboxilato

DCC = Diciclohexilcarbodiimida

Catalizador de Wilkinson = $RhCl(PPh_3)_3$

ADDP = 1,1-[azodicarbonil]dipiperidina

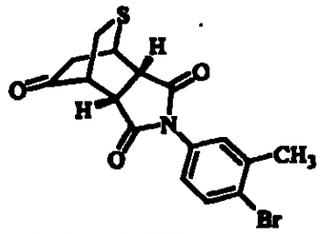
DMA = dimetilacetamida

DME = 1,2-dimetoxietano

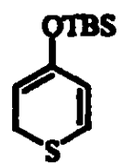
BOP = benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato

Ejemplo 1

(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)tetrahidro-4,7-etanotiopirano[3,4-c] pirrol-1,3,8(2H,4H)-triona (1C)



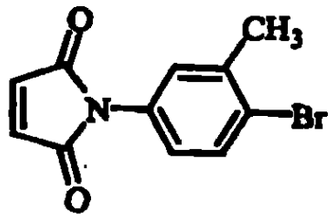
A. 4-(tert-Butildimetilsiloxi)-2H-tiopirano (1A)



2,3-Dihidro-4H-tiopiran-4-ona (1.50 g, 13.14 mol, sintetizada como se describe en Richards *y colaboradores, J. Org. Chem.* **46,** 4836-4842

(1981)) se disolvió en CH_2Cl_2 (130 mL) y se agregó trietilamina (5.47 mL, 39.41 mmol). A continuación se agregó *tert*-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (3.62 mL, 15.77 mmol). Transcurridos 10 minutos, los volátiles se retiraron mediante evaporador rotatorio a 25°C. El aceite amarillo resultante se pasó a través de una columna corta de SiO_2 eluyendo con 3% TEA en hexanos para producir 1.82 g de compuesto **1A** como un aceite anaranjado.

B. 1-(4-Bromo-3-metilfenil]-1H-pirrol-2,5-diona (1B)



4-Bromo-3-metilanilina (1.55 g, 8.33 mmol) y anhídrido maleico (0.898 g, 9.16 mmol) se disolvieron en ácido acético (10 mL) y se calentaron a 115°C durante 12 horas. La reacción se enfrió entonces a 25°C y el ácido acético se retiró in vacuo. El residuo resultante se suspendió en 5% K_2CO_3 (100 mL), se agitó durante 25 minutos y fue seguido por filtración y enjuague con agua. A continuación el material se secó in vacuo para producer el compuesto **1B** como un sólido café claro (1.65 g). HPLC: 100% a 2.96 minutos (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

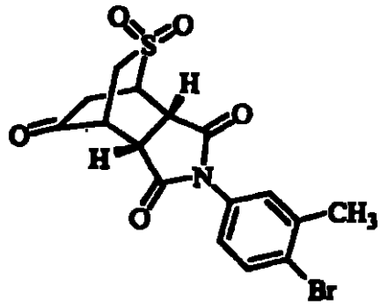
C. (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)tetrahidro-4,7-etanotiopirano[3,4-c]pirrol-1,3,8(2H,4H)-triona (1C)

Compuesto **1A** (0.313 g, 1.41 mmol) y compuesto **1B** (0.250 g, 0.94 mmol) se disolvieron en tolueno y se calentaron a reflujo durante 5 horas. Seguidamente el tolueno se retiró pasando un chorro de argón a través del matraz de reacción. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 20% hexano en cloroformo. Esto produjo 0.168 g del intermedio enol éter como un sólido amarillo. El intermedio

enol éter se disolvió en dicloroetano (2.0 mL) y se agregó TFA (0.25 mL). Transcurrida 0.5 hora, la reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron para producir 0.079 g de compuesto **1C** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 3.010 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 396.9 $[M+ NH_4]^+$.

Ejemplo 2

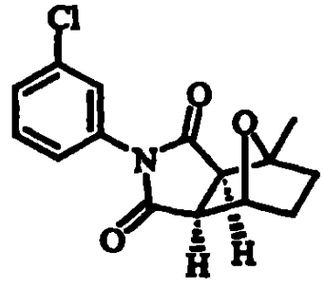
(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)tetrahidro-4,7-etanotiopirano[3,4-c]pirrol-1,3,8(2H,4H)-triona 5,5-dióxido (2)



Compuesto **1C** (0.040 g, 0.105 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (4.0 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó *m*-CPBA (60% pureza, 0.061 g, 0.210 mmol) y la reacción se calentó entonces a 25°C. Transcurrida 1 hora, se agregó agitando vigorosamente una mezcla 1:1 de $NaHCO_3$ saturado y sulfito de sodio saturado (20 mL). Después de 15 minutos, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) y los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro para generar 0.031 g de compuesto 2 como un sólido blanco. No fue necesaria purificación. HPLC: 78% a 2.290 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 429.8 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 3

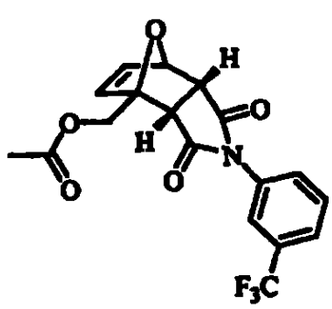
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Clorofenil)hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona(3)

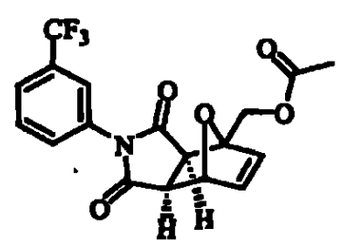


3-Cloroanilina (0.100 g, 0.787 mmol) y anhídrido 3,6-endoxo-3-metilhexahidroftálico (0.172 g, 0.945 mmol) se disolvieron en AcOH (2.0 mL) y se calentaron 110°C durante 11 horas. La reacción se enfrió entonces a 25°C y se vertió en K_2CO_3 acuoso saturado frío y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Seguidamente la solución se filtró y se enjuagó con agua. El filtrado resultante se secó in vacuo para producir 0.118 g de compuesto 3 como un sólido blanco. No se necesitó más purificación. HPLC: 99% a 2.510 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 292.32 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4

(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4i y 4ii, respectivamente)

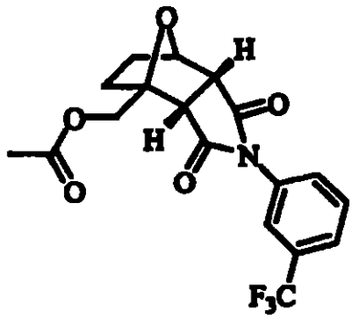


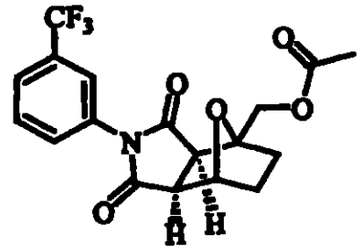


2-Acetoximetilfurano (0.599 mL, 4.78 mmol) y 1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (0.500 g, 2.39 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (3.0 mL) a 25°C. Transcurridas 22 horas, los volátiles se retiraron in vacuo y el residuo resultante se purificó por cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 0-15% acetona en cloruro de metileno para producir 0.438 g de un aceite amarillo, como una mezcla 2:1 de compuesto **4i** y compuesto **4ii**, la cual no se separó. HPLC: 100% a 3.093 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1 % TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 398.9 $[M+H_4]^+$.

Ejemplo 5

(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5i y 5ii, respectivamente)

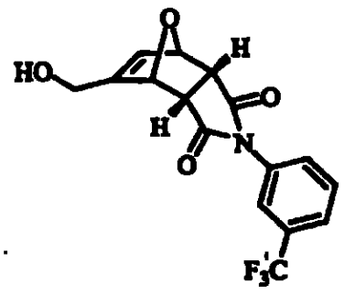


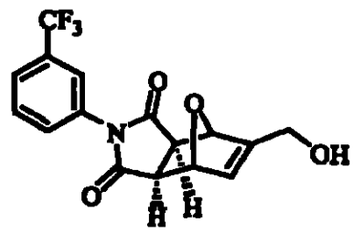


La mezcla 2:1 de compuestos **4i** y **4ii** (0.361 g, de Ejemplo 4) se disolvió en acetato de etilo (25 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.2 g). Se introdujo hidrógeno mediante un balón y la reacción se agitó a 25°C durante 4 horas; seguida por filtración a través de celita y se enjuagó con acetato de etilo. La concentración in vacuo produjo un aceite amarillo que de determinó ser una mezcla 2:1 de compuesto **5i** y compuesto **5ii** (0.348 g), la cual no se separó. HPLC: 100% a 2.900 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 401.0 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 6

(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-5-(hidroximetil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (6i y 6ii, respectivamente)

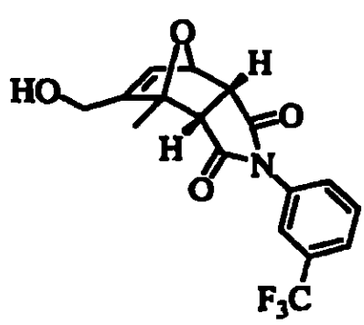




1-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (0.500 g, 2.39 mmol) y 3-furanometanol (0.412 mL, 4.78 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (3.0 mL) y se agitaron a 25°C durante 20 horas. Seguidamente se retiraron los volátiles in vacuo y el material resultante se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con cloroformo/acetona para producir 0.379 g de compuesto **6i** y 0.220 g de compuesto **6ii**, ambos como sólidos blancos. Compuesto **6i**: HPLC: 100% a 2.197 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 338.0 $[M-H]^-$. Compuesto **6ii**: HPLC: 100% a 2.477 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 338.0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 7

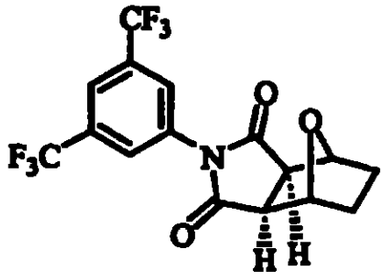
(3aα,4α,7α,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-5-(hidroximetil)-4-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7)



2-Metil-3-furanometanol (0.537 g, 4.78 mmol) y 1-[3-(trifluorometil)-fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (0.500 g, 2.39 mmol) se disolvieron en dicloroetano (2.0 mL) y se agitaron a 25°C durante 20 horas. La reacción se concentró a continuación in vacuo y se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con acetato de etilo/cloruro de metileno para producir 0.317 g de compuesto 7 como un sólido blanco. No se aisló otro isómero posible después de la cromatografía. HPLC: 100% a 2.197 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 351.9 $[M-H]^-$.

Ejemplo 8

(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (8)



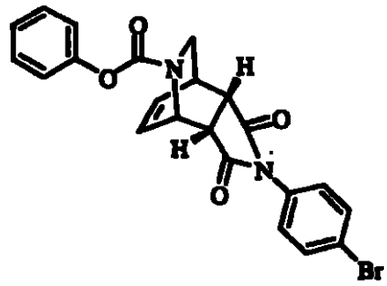
3,5-Bis-(trifluorometil)-anilina (0.017 g, 0.0075 mmol) se disolvió en ácido acético (0.300 mL) y se traspaso a un vial cónico de 1.5 mL con una tapa de tabiques.

Se prepararon soluciones madre de 95 aminas adicionales como se describe más arriba en el texto. A cada uno de los viales mencionados se agregó 0.4 mL (0.12 mmol) de una solución madre de anhídrido exo-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico en ácido acético. Seguidamente los viales se sellaron y calentaron a 110°C durante 11 horas. Luego de enfriar a 25°C, se retiraron las tapas de los viales y se retiró el ácido acético in vacuo. A cada vial se agregó 1 mL de una mezcla 2:1 acetona/cloruro de metileno y los viales se calentaron a 40°C durante 1 hora. Una vez todos los productos se hallaron en solución, se los trasladó mediante un robot a tubos de filtro con fritas gruesas pre-humedecidas con 0.2 mL de agua. Se

sopló nitrógeno a través de cada tubo hasta que se retiraron los orgánicos volátiles. A continuación se agregó 1.5 mL de 10% de K_2CO_3 acuoso a cada tubo seguido de agitación vigorosa a 25°C durante 15 min. A continuación los tubos se secaron, se re-sellaron y se agregaron 10 mL de agua a cada tubo seguido por agitación. Los tubos se drenaron de nuevo y se lavaron con agua una segunda vez. Los residuos resultantes en cada tubo se secaron luego in vacuo durante 48 horas. Luego de secar, se agregó 1.0 mL de 20% TFA en cloruro de metileno a cada tubo y los bastidores se agitaron durante 30 min. A continuación los tubos se drenaron en una placa de 96-pozos con micro tubos comunes cuya tara se había determinado con anterioridad. Cada tubo se analizó en cuanto a la pureza del producto (LC analítica) e identidad (LC-MS). Los tubos se concentraron luego in vacuo y se pesarón para determinar los rendimientos. El tubo que contenía la reacción de 3,5-bistrifluorometilanilina y anhídrido exo-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico, produjo 0.022 g de compuesto **8** como un sólido blanco. HPLC: 94% a 4.03 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 434.2 $[M+Na+MeOH]^+$. De las 95 reacciones adicionales restantes ejecutadas se obtuvo un total de 80 compuestos finales en pureza >70% y rendimiento >5 mg. Varias muestras necesitaron purificación posterior la cual se realizó mediante columna SiO_2 corta eluyendo con cloruro de metileno/acetona. Veáse Tabla 2 a continuación.

Ejemplo 9

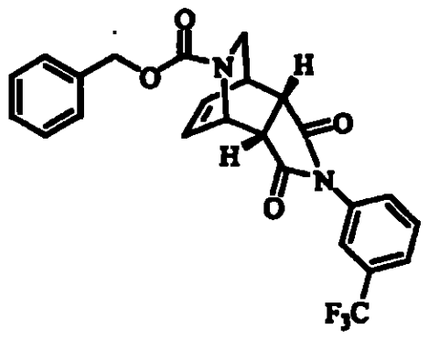
Éster fenílico de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-bromofenil)octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico (9)



1-[4-Bromofenil]-1H-pirrol-2,5-diona (0.250 g, 0.992 mmol, sintetizada como se describe en Ejemplo 1B) y éster fenil metílico de ácido 1(2H)-piridinacarboxílico (0.299 g, 1.49 mmol, sintetizado como se describe en Richard *y colaboradores, J. Org. Chem.* **46**, 4836-4842 (1981)) se disolvieron en tolueno y se calentaron a 85°C durante 1 hora. Luego de enfriar a 25°C, el tolueno se retiró in vacuo. El residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de cloroformo y el producto se precipitó mediante adición de hexanos. Después de 1 hora a 25°C, el producto se filtró y se enjuagó con 20% hexanos frios en cloroformo produciendo compuesto **9** como un sólido blanco (0.243 g) como un isómero simple. HPLC: 100% a 3.393 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 454.98 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

Éster fenilmetílico de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-bromofenil)octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico (10)

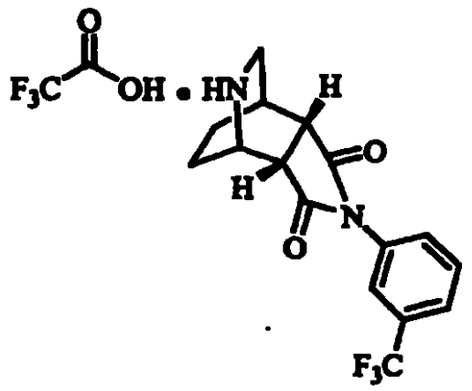


1-[3-(Trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (3.78 g, 15.7 mmol) y éster fenilmetílico de ácido 1(2H)-piridinacarboxílico (4.0 g, 18.8 mmol, sintetizado como se describe en Richard *y colaboradores, J. Org. Chem.* **46**, 4836-4842 (1981)) se disolvieron en tolueno y se calentaron a 80°C durante 3 horas. Tras enfriar a 25°C, el tolueno se retiró in vacuo y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo

con metanol/cloruro de metileno para producir 3.2 g de compuesto **10** como un aceite amarillo. HPLC: 95% a 3.510 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 457.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

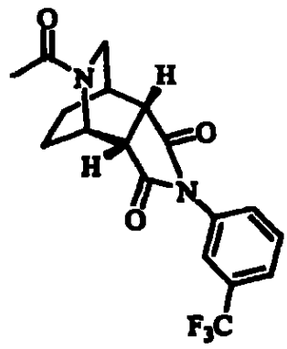
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona trifluoroacetato (11)



Compuesto **10** (3.2 g) se disolvió en 100 ml de MeOH y se agregó 10% Pd/C catalizador DeGussa (2 g). A continuación se introdujo hidrógeno mediante un balón. Luego de 1 hora, la reacción se filtró a través de celita y se enjuagó con MeOH. Los volátiles se retiraron in vacuo y el material crudo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para generar 2.5 g de compuesto **11** como la sal TFA (sólido blanco). HPLC: 99% a 1.843 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1 % TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 325.12 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

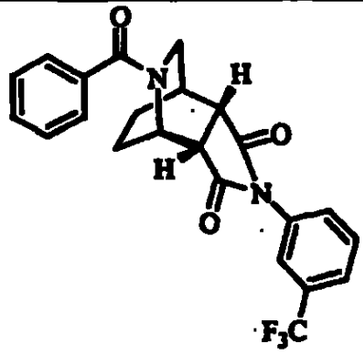
(3aα,4α,7α,7aα)-5-Acetilhexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (12)



Compuesto **11** (0.100 g, 0.23 mmol) se suspendió en THF (5.0 mL) y se agregó TEA (0.097 mL, 0.46 mmol) resultando en una solucion homogénea. A continuación se agregó cloruro de acetilo (0.033 mL, 0.46 mmol). Luego de 2 horas, la reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). El material crudo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con cloroformio/acetona para producir 0.099 g de compuesto **12** un aceite incoloro. HPLC: 99% a 2.66 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1 % TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 367.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

(3aα,4α,7α,7aα)-5-Benzoilhexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (13)

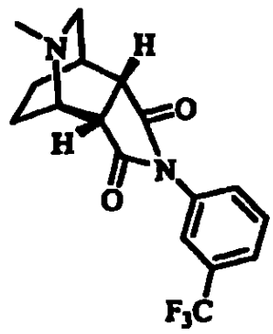


Compuesto **11** (0.100 g, 0.23 mmol) se suspendió en THF (5.0 mL) y se agregó TEA (0.097 mL, 0.46 mmol) resultando en una solución homogénea. A continuación se agregó cloruro de benzoilo (0.05433 mL, 0.46 mmol). Tras 2 horas, la reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). El material

crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 0.020 g de compuesto **13** como una espuma blanca. HPLC: 99% a 3.183 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 run), MS (ES): m/z 429.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

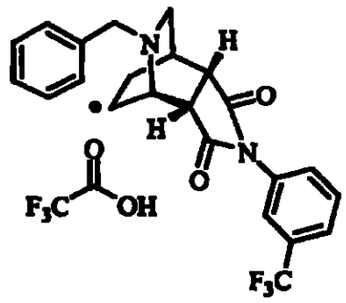
(3aα,4α,7α,7aα,)-Hexahidro-5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona(14)



Compuesto **11** (0.100 g, 0.23 mmol) se suspendió en THF (5.0 mL) y se agregó TEA (0.097 mL, 0.46 mmol) resultando en una solución homogénea. Se agregó sulfato de dimetilo (0.043 mL, 0.46 mmol) y la reacción se agitó a 25°C. Transcurridas 14 horas, la reacción se concentró in vacuo y el material crudo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 10% MeOH en cloruro de metileno para producir 0.030 g de compuesto **14** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 1.797 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 339.21 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

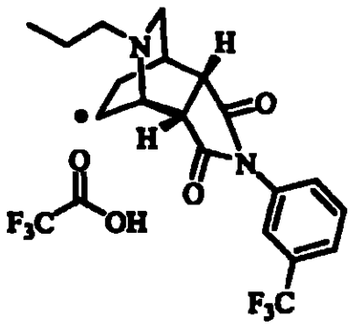
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-5-(fenilmetil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona trifluoroacetato (15)



Compuesto **11** (0.100 g, 0.23 mmol) se disolvió en DMF (5.0 mL) y se agregó K_2CO_3 (0.063 g, 0.46 mmol). A continuación se agregó bromuro de bencilo (0.041 mL, 0.35 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora y luego se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 0.055 g de compuesto **15** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 2.31 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 415.36 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-5-propil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona trifluoroacetato (16)



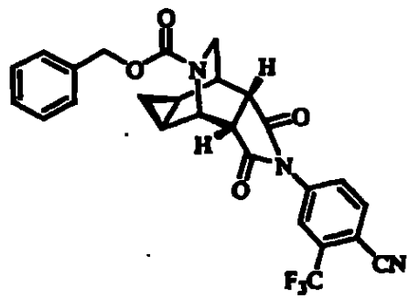
Compuesto **11** (0.100 g, 0.23 mmol) se disolvió en DMF (5.0 mL) y se agregó K_2CO_3 (0.079 g, 0.57 mmol), seguido por 1-bromopropano (0.031 mL, 0.34 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 6 horas, y luego se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 0.070 g de compuesto **16** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 1.907 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4

00553
559

minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 340.22 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

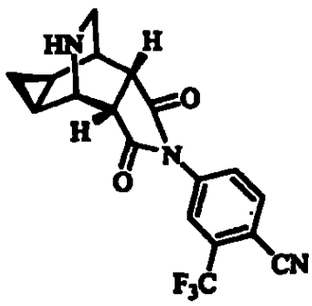
Éster fenilmetílico de ácido (3aα,4α,4aβ,5aβ,6α,6aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]decahidro-1,3-dioxo-4,6-(iminometano) ciclopropa[f]isoindol-7-carboxílico (17)



1-Metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina (2.5 g, 17 mmol) se agregó en porciones a una solución de 40% KOH/H_2O (15 mL) y Et_2O (25 mL) a 0°C. La capa de éter se tornó amarilla una vez concluida la adición. Transcurridos 30 min a 0°C, la capa de éter se vertió en una solución de éster fenilmetílico de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico (0.50 g, 1.09 mmol, preparado como se describe en Ejemplo 10) y $Pd(OAc)_2$ (0.010 g) en THF (10 mL) a 0°C. La reacción se calentó luego lentamente a 25°C y se agitó durante 24 horas y luego se filtró a través de celita, enjuagando con THF. El material crudo se purificó entonces mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ para producir 0.34 g de compuesto 17 como un sólido blanco y un isómero único. HPLC: 100% a 3.61 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 496.25 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

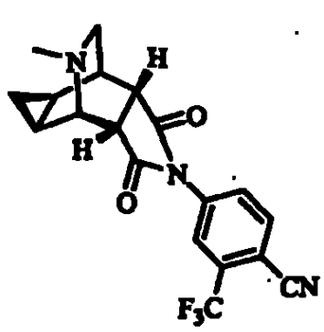
(3aα,4α,4aβ,5aβ,6α,6aα)-4-[Decahidro-1,3-dioxo-4,6-(iminometano)cicloprop[f]isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (18)



Compuesto **17** (0.200 g, 0.404 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y se agregó 5% Pd/C (0.200 g). A continuación se introdujo hidrógeno mediante un balón. Transcurridas 3 horas, la reacción se filtró a través de celita, se enjuagó con MeOH y los volátiles se retiraron in vacuo para generar compuesto **18** (0.130 g) como un sólido blanco. HPLC: 100% a 1.80 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1 % TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 362.09 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

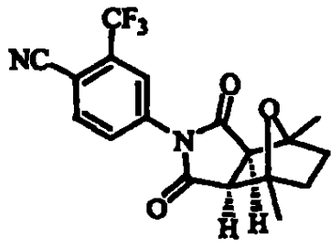
(3aα,4α,4aβ,5aβ,6α,6aα)-4-[Decahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,6-(iminometano)cicloprop[f]isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19)



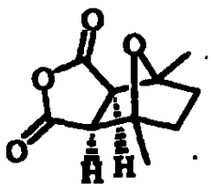
Compuesto 17 (0.100 g, 0.277 mmol) se disolvió en CH_3CN (2.0 mL). A continuación se agregaron TEA (0.19 mL, 1.39 mmol) y MeI (0.052 mL, 0.83 mmol) y la reacción se agitó a 25°C durante 14 horas. La reacción se concentró y el material crudo se disolvió en CH_2Cl_2/agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El material crudo se purificó mediante cromatografía de destello eluyendo con 3% MeOH/CH_2Cl_2 para producir 0.030 g de compuesto **19** como un sólido amarillo claro. HPLC: 100% a 1.720 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 376.11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (20B)



A. (3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona(20A)



Furano de dimetilo recién destilado (1.60 mL, 15.3 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mL) y se agregó anhídrido maleico (1.0 g, 10.2 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 horas y luego se concentró in vacuo para producir un sólido amarillo. Este sólido se disolvió en acetato de etilo (30 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.200 g). A continuación se introdujo hidrógeno mediante un balón y la reacción se agitó durante 24 horas. Se

00556 195
562

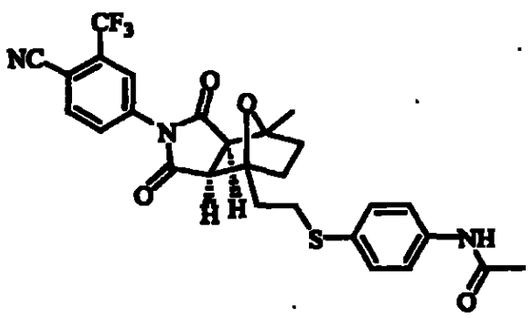
retiró el Pd mediante filtración a través de celita enjuagando con EtOAc seguido por concentración in vacuo para producir el compuesto **20A** (1.69 g) como un sólido blanco. Experimentos NOE de 2-Dimensiones confirmaron que la asignación estructural era la del compuesto **20A.**

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo(20B)

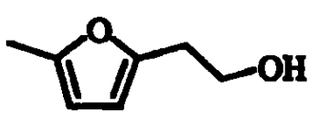
Una solución de compuesto **20A** (603 mg, 3.21 mmol, 1 eq), 5-amino-2-cianobenzotrifluoruro (640 mg, 3.44 mmol, 1.07 eq) y TsOH (10 mg, cantidad) en tolueno (5 mL) se calentó en un tubo sellado durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 50% EtOAc/hexanos produjo 400 mg (1.10 mmol, 34 %) de compuesto **20B** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 3.04 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 382.2 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 21

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]tio]fenil] acetamida (21 E)



A. 5-Metil-2-furanoetanol (21A)



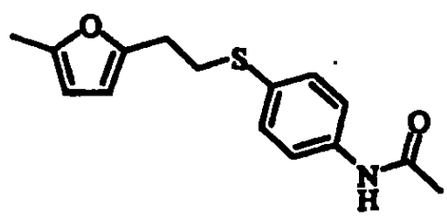
Una solución de n-BuLi (83 mL, 133.0 mmol, 1.2 eq, 1.6 M en hexanos) se agregó a una solución agitada de 2-metilfurano (10 mL, 110.8 mmol, 1 eq) en THF (85 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y luego se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota óxido de etileno (8.3 mL, 166.3 mmol, 1.5 eq) y la mezcla de reacción se dejo calentar a la temperatura ambiente durante la noche. Luego de extinguir con NH_4Cl acuoso saturado, las capas resultantes se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La destilación a presión atmosférica (170-185 °C) produjo 10.13 g (80.3 mmol, 72%) de compuesto **21A** como un aceite amarillo claro.

B. 2-(2-Bromoetil)-5-metilfurano (21B)



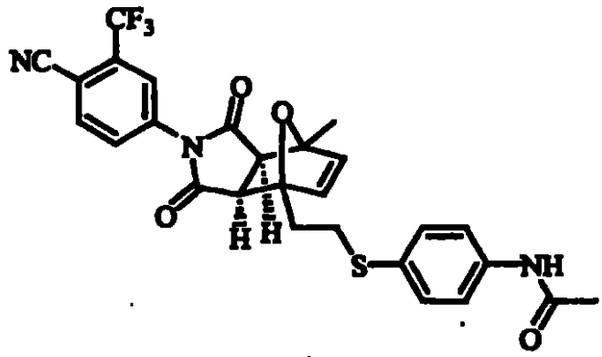
Ph_3Br_2 (3.68 g, 8.72 mmol, 1.1 eq) se agregó a una solución de compuesto **21A** (1 g, 7.93 mmol, 1 eq) en DMF (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se agregó a H_2O y se extrajo con EtOAc (3 X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 10% EtOAc/hexanos produjo 0.507 g (2.68 mmol, 34%) de compuesto **21B.**

C. N-[4-[[2-(5-Metil-2-furanil)etil]tio]fenil]acetamida (21 C)



A una solución de 4-acetamidotiofenol (442 mg, 2.64 mmol, 1 eq) en THF (1 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte se agregó una solución de n-BuLi (2 mL, 3.17 mmol, 1.2 eq, 1.6 M en hexanos) en THF (1 mL). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se agregó una solución de compuesto **21B** (0.5 g, 2.64 mmol, 1 eq) en THF (3 mL). Luego que el material inicial se consumiera según se determinó mediante TLC, la reacción se extinguió con H_2O y la mezcla se extrajo con EtOAc (2X), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 50% EtOAc/hexanos produjo 0.644 g (2.34 mmol, 88%) de compuesto **21C**. MS (ESI): m/z 276.09 $[M+H]^+$.

D. (3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]tio]fenil]acetamida (21D)



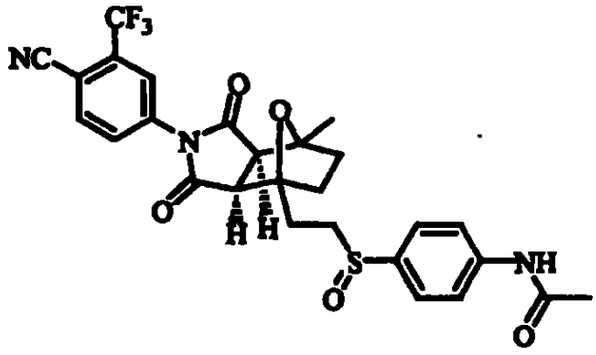
Una solución de compuesto **21C** (195 mg, 0.708 mmol, 1 eq) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (377 mg, 1.416 mmol, 2 eq, preparado como se describe para Ejemplo 1B) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para generar compuesto **21D** tal como se determinó mediante análisis NMR. Compuesto **21D** se usó directamente en el siguiente paso sin purificación.

E. (3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil] ti]-fenil]acetamida (21E)

Una solución de compuesto crudo **21D** (0.708 mmol) y 10% Pd/C (200 mg) en MeOH (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La purificación mediante cromatografía preparativa [HPLC a 34.4 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 20 x 250 mm, 0-100% metanol acuoso durante 30 minutos que contenía 0.1% TFA, 10 mL/min, monitoreando a 220 nm)] seguida por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 1% MeOH/CH_2Cl_2 produjo 29 mg (0.053 mmol, 7.5%) de compuesto **21E** como un polvo amarillo. HPLC: 99% a 3.44 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 544.01 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]sulfinil]fenil]acetamida (22)



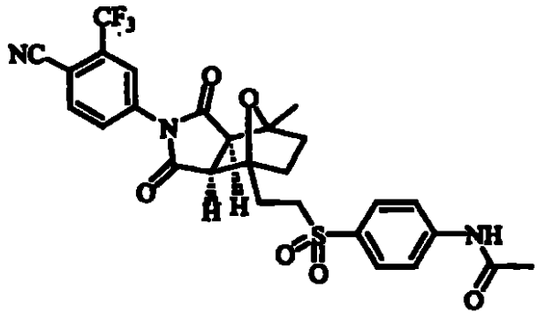
*m*CPBA (12 mg, 0.05 mmol) se agregó en porciones a una solución del compuesto crudo **21E** (65 mg, 0.12 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (6 mL) hasta que se consumió el material inicial. La purificación mediante cromatografía preparativa [HPLC a 30.5 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 30 x 250 mm, 0-100% metanol acuoso durante 30 minutos que contenía 0.1% TFA, 25 mL/min, monitoreando a 220 nm)] produjo 27.5 mg (0.049 mmol, 41%) de compuesto 22 como un sólido marrón (~1:1 mezcla de diastereómeros). HPLC: 96% a 2.88 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min,

00560 1341
566

monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 559.97 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

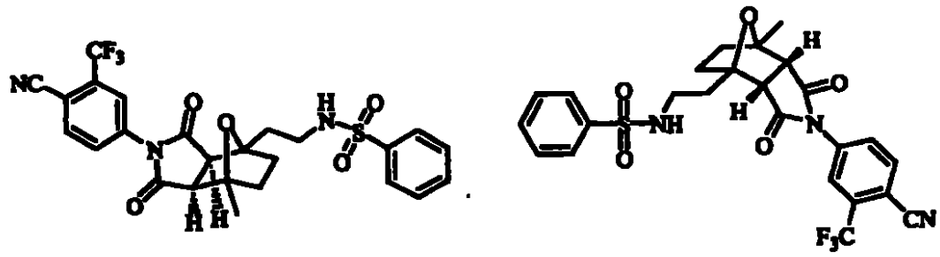
(3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil]fenil] octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]sulfonil] fenil]acetamida (23)



*m*CPBA (26 mg, 0.105 mmol, 3 eq) se agregó a una solución de compuesto **21E** (19 mg, 0.035 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (6 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el material inicial y el sulfóxido intermedio (compuesto **22**) se consumieran tal como se evidenció mediante TLC. La purificación mediante cromatografía preparativa [HPLC a 53.3 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 30 x 250 mm, 0-70% metanol acuoso durante 45 minutos que contenía 0.1% TFA, 25 mL/min, monitoreando a 220 nm)] produjo 27.5 mg (0.049 mmol, 40%) de compuesto **23** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 2.94 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 575.95 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

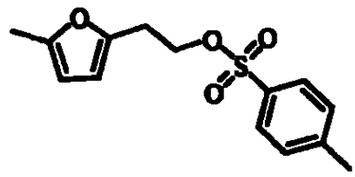
(3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-N-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]bencenosulfonamida (24Ci y 24Cii, respectivamente)



00561 125

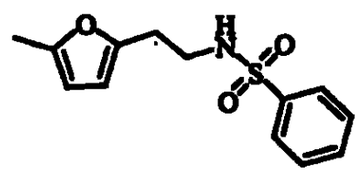
567

A. 5-Metil-2-furanoetanol 4-metilbencenosulfonato (24A)



Cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (907 mg, 4.76 mmol) se agregó a una solución de compuesto **21A** (500 mg, 3.96 mmol) en 6 ml de piridina seca. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se extinguió con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para producir 900 mg (81%) de compuesto **24A** como un sólido amarillo.

B. N-[2-(5-Metil-2-furanil)etil]bencenosulfonamida (24B)



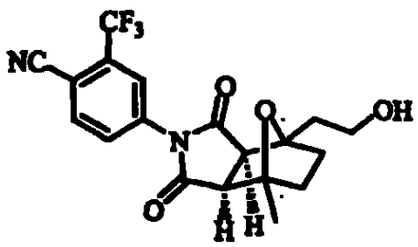
Bencenosulfonamida (157 mg, 1 mmol) se agregó a una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (0.4 ml, 1 mmol). A continuación se agregó una solución de compuesto **24A** (280 mg, 1 mmol) en acetona (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 8 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó hielo y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 produjo 60 mg (23%) de compuesto **24B** como un aceite amarillo.

C. (3aα,4β,7 β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-N-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil bencenosulfonamida (24Ci y 24Cii, respectivamente)

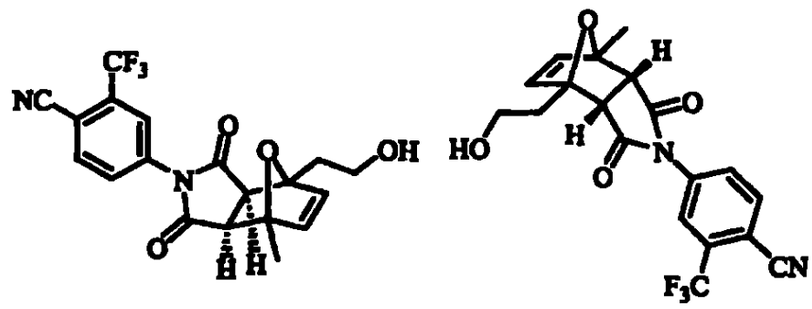
4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (129 mg, 0.45 mmol, preparado como se describe en Ejemplo 1B) se agregó a una solución de compuesto **24B** (60 mg, 0.23 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de destello en gel de sílice, eluyendo con 70% EtOAc/hexanos, para producir 20 mg (16%) del producto insaturado Diels-Alder. El producto insaturado (20 mg) se disolvió inmediatamente en 2 ml de etanol y se agregaron 10 mg de 10% Pd/C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa produjo 7 mg de compuesto **24Ci** y 2 mg de compuesto **24Cii.** Compuesto **24Ci:** HPLC: 96% a 3.17 min (tiempo de retención) (YMC ODSA S5 C18 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 min gradiente con 0.1% TFA, detectado a 220 nm), MS (ES): m/z: 533.99 $[M+H]^+$. Compuesto **24Cii:** HPLC: 99% a 38.95 min (tiempo de retención) (YMC ODS S5 20X250 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 40 min gradiente con 0.1% TFA, detectado a 220 nm), MS (ES): m/z 533.99 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

(3aα,4β,7 β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (25B)



A. (3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-4-[1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (25Ai y 25Aii, respectivamente)



Una solución de compuesto **21A** (252 mg, 2 mmol, 1 eq) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (798 mg, 3 mmol, 1.5 eq) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 65% EtOAc/hexanos produjo 217 mg de compuesto puro **25Ai**, 73 mg de compuesto puro **25Aii** y 310 mg de una mezcla de ambos, compuesto **25Ai** y **25Aii**. Todas las tres fracciones se aislaron como sólidos blancos con un rendimiento total aislado de 600 mg (1.53 mmol, 76.5%). Compuesto **25Ai**: HPLC 90% a 2.56 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm). Compuesto **25Aii**: HPLC 90% a 2.56 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

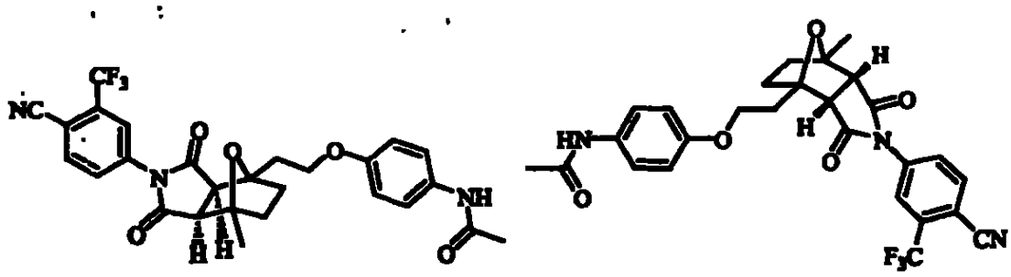
B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (25B)

Una solución de compuesto **25Ai** (0.2 g, 0.51 mmol, 1 eq) y 10% Pd/C (43 mg, cat.) en EtOH (12 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida para producir 0.2 g (0.51 mmol, 100%) de compuesto **25B** como un sólido blanco. HPLC: 95% a 2.59 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z

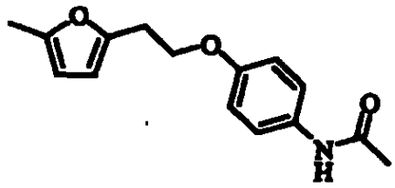
394.97 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

(3aα,4α,7α,7aα)- y [3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]fenil]acetamida (26Ci y 26Cii, respectivamente)

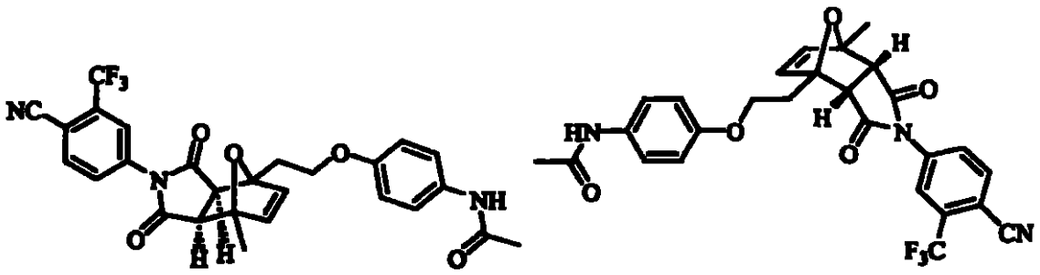


A. 2-[4-[2-(5-Metil-2-furanil)etoxi]fenil]acetamida (26A)



Trifenilfosfina (681 mg, 2.6 mmol, 1.3 eq) se agregó a una solución de compuesto **21A** (252 mg, 2 mmol, 1 eq) y 4-acetamidofenol (302 mg, 2 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (4 mL). Se agregó THF (5 mL) para hacer homogénea la mezcla de reacción y a continuación la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó DEAD (0.41 mL, 2.6 mmol, 1.3 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 60% EtOAc/hexanos seguida por HPLC preparativa de fase reversa produjo 270 mg (52%, 1.04 mmol) de compuesto **26A** como un sólido café claro. MS (ESI): m/z 260.09 $[M+H]^+$.

B. (3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]fenil]acetamida (26Bi y 26Bii, respectivamente)



Una solución de compuesto **26A** (40 mg, 0.154 mmol, 1 eq) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (88 mg, 0.31 mmol, 2 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 75% EtOAc/hexanos produjo 55 mg (0.105 mmol, 68 %) de una mezcla 5 a 1 de compuestos **26Bi** y **26Bii** como un sólido blanco, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso. HPLC 90% a 3.28 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

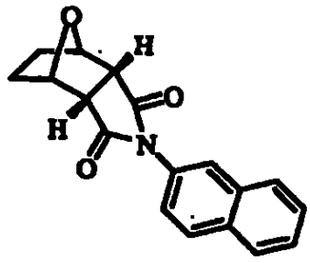
C. (3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]fenil]acetamida (26Ci y 26Cii, respectivamente)

Una solución de una mezcla de compuestos **26Bi** y **26Bii** (55 mg, 0.105 mmol, 1 eq) y 10% Pd/C (12 mg, cat.) en EtOH (3 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida para producir 50 mg de producto crudo. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 70% EtOAc/hexanos produjo 18 mg (0.034 mmol, 32 %) de compuesto **26Ci** [HPLC: 96% a 3.33 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2%

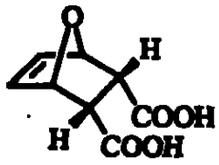
ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm). MS (ES): m/z 528.01 $[M+H]^+$]; y 2.3 mg (0.004 mmols, 4%, 85:15-endo:exo) de una mezcla 85:15 de compuesto (por ^1H NMR) **26Cii** y compuesto **26Ci** respectivamente [HPLC: 90% a 3.35 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 528.12 $[M+H]^+$].

Ejemplo 27

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (27D)



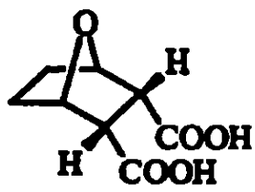
A. Ácido (endo, endo)-7-oxabiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxílico (27A)



Compuestos **27A**, **27B** y **27C** se sintetizaron de acuerdo con las metodologías descritas en Sprague *y colaboradores, J. Med. Chem.* **28**, 1580-1590 (1985). Una mezcla de furano (100 mL, 1.38 mol, 1 eq) y ácido maleico (159.6 g, 1.38 mol, 1 eq) en H_2O (340 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se puso en un embudo separador y la capa acuosa se separó de la capa que contenía el furano sin reaccionar. La capa acuosa se trató con carbon vegetal, se filtró a través de celita y se puso en el refrigerador. El producto deseado cristalizó de una solución al sembrarlo, se filtró, se lavó con agua fría y se secó sobre P_2O_5, para producir 70 g (0.38 mol, 28%) de compuesto **27A** como un sólido blanco.

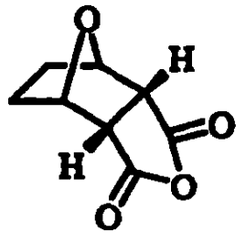
005873
573

B. Ácido (endo, endo)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (27B)



A una solución de compuesto **27A** (69 g, 0.375 mol, 1 eq) en EtOH (700 mL) se agregó 10% Pd/C (4.5 g, cat.) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 55 psi hasta que cesó la absorción de gas. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró in vacuo para producir 66 g (0.355 mol, 95%) de compuesto **27B** como un sólido blanco.

C. (3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona (27C)



Una solución de compuesto **27B** (66 g, 355 mol) en cloruro de acetilo (300 mL) se hizo refluir durante 1 hora. La solución de reacción se concentró in vacuo y el residuo resultante se recristalizó de benceno para producir 49.2 g (0.292 mol, 82%) de compuesto **27C** como un sólido blanco (>99% endo mediante ^{1}H NMR).

D. (3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (27D)

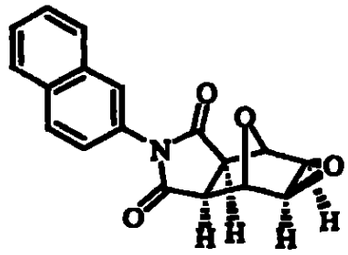
Compuesto **27C** (45 mg, 0.30 mmol, 1 eq) se combinó con 2-naftalenoamina (47 mg, 0.33 mmol, 1.1 eq) en ácido acético (1 mL) y se calentó a 115°C durante la noche. Una vez enfriada la reacción a temperatura ambiente, se agregó una gota de agua, y se filtró el precipitado resultante. El material se lavó con metanol y se secó para proporcionar 65.7 mg (74.5%) de compuesto **27D** como un sólido blanco cristalino. HPLC: 99% a 2.68 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50

00568 132 574

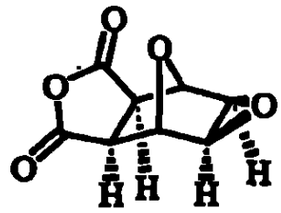
mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 294.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-(2-naftalenil)-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona (28B)



A. (1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Tetrahidro-2,6-epoxioxireno[f]isobenzofuran-3,5(2aH,5aH)-diona (28A)



Como se describe en Yur'ev, *y colaboradores, J. Gen. Chem. U.S.S.R. (Engl. Transl.)* **31**, 772-775 (1961), una solución de anhídrido exo-7-oxabiciclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (5 g, 30.09 mmol), ácido fórmico (10 mL) y peróxido de hidrógeno (6 mL) se agitó a temperatura ambiente. Transcurridos 30 minutos, la reacción se puso en un baño de hielo (se hizo exotérmica junto con evolución de gas) y se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente. Luego de agitar durante la noche, el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con ácido acético glacial y se secó para generar 3.02 g de un polvo blanco. El sólido crudo de hizo hervir en cloruro de acetilo (100 mL) durante 10 horas y la mezcla se concentró a ~20 mL bajo presión reducida. El precipitado resultante se filtró, se lavó con dioxanos y se secó para producir 2.37 g de compuesto **28A** como un polvo blanco.

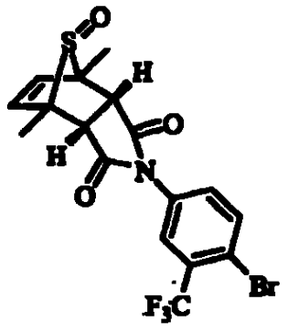
00569

B. (1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-(2-naftalenil)-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona (28B)

Compuesto **28A** (100 mg, 0.520 mmol, 1.2 eq) se combinó con 2-naftalenoamina (0.434 mmol, 1 eq) en ácido acético (2 mL) y se calentó a 115°C durante la noche. Luego de dejar enfriar la reacción a temperatura ambiente, se agregó agua, y se filtró el precipitado resultante. El material se lavó secuencialmente con K_2CO_3 acuoso y agua y luego se secó en un horno de vacío para proporcionar 113.7 mg (85.3%) de compuesto **28B** como un sólido cristalino blancuzco. HPLC: 99% a 1.76 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 308.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

(3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-dimetil-4,7-epitio-1H-isoindol-1,3(2H)-diona 8-óxido (29)

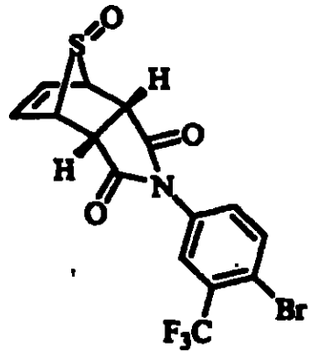


2,5-Dimetiltiofeno (0.048 mL, 0.42 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (0.290 g, 0.625 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (8.0 mL) y se enfriaron a -20°C. Se agregó $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.412 mL, 3.36 mmol) lentamente seguido por adición de *m*CPBA (~50%, 0.290 g, 0.84 mmol). Transcurridas 2 horas a -20°C, la reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) y los orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con

5%-10%-20% EtOAc en CH_2Cl_2 para producir 0.119 g de compuesto **29** como un sólido blanco. HPLC: 91% a 3.303 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm). MS (ESI): m/z 480.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

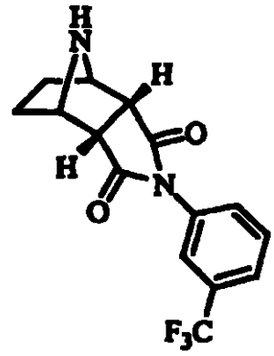
(3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epitio-1H-isoindol-1,3(2H)-diona 8-óxido (30)



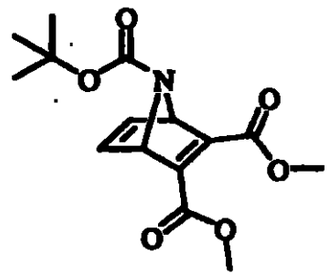
Tiofeno (0.375 mL, 4.69 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (0.100 g, 0.313 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (50 mL) y se agregó *m*CPBA (~50%, 1.62 g, 4.69 mmol) y se agitó a 25°C durante 3 horas. A continuación se agregó trifenilfosfina (2.0 g). Luego de 15 min, los volátiles se retiraron in vacuo y el residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (200 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 50 mL) y se secó sobre Na_2SO_4. El material crudo se purificó entonces mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 1% - 3% -5% metanol en CH_2Cl_2 para producir compuesto **30** como un polvo blanco (0.059 g). Espectroscopia NMR y análisis LC mostraron un diastereómero simple. HPLC: 100% a 3.437 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 443.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (31D)

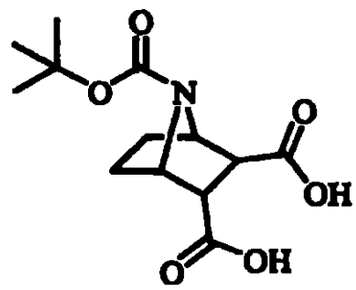


A. 2,3-dimetil 7-(1,1-dimetiletil) éster de ácido 7-azabiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3,7-tricarboxílico (31A)



El éster dimetílico recién destilado de ácido acetilenodicarboxílico (6.7 mL, 54.0 mmol) y N-(tert-butiloxicarbonil)-1H-pirrol (9.0 mL, 54.0 mmol) se combinaron y calentaron a 120°C durante 3 horas. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2, eluyendo con EtOAc/CH_2Cl_2 produjo 8.3 g de compuesto **31A** como un sólido amarillo.

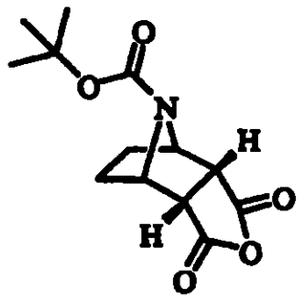
B. 7-(1,1-dimetiletil) éster de ácido (exo, endo)-7-azabiciclo[2.2.1]hept-2,5-dieno-2,3,7-tricarboxílico (31B)



Compuesto **31A** (1.0 g, 3.5 mmol) se disolvió en MeOH (2.0 mL) y se agregó KOH acuoso (1 g en 5 mL H_2O). La reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfrió entonces a 25°C y se agregó Pd/C

(0.5 g, 10% Pd) y la mezcla se puso en un aparato Parr durante 14 horas a 25°C. A continuación la reacción se filtró a través de celita enjuagando con agua. La solución acuosa se acidificó a pH = 2 mediante la adición de 1 N HCl y luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La concentración de los orgánicos produjo el compuesto **31B** como un sólido amarillo pálido.

C. 1,1-Dimetiletil éster de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-hexahidro-13-dioxo-4,7-iminoisobenzofuran-8-carboxílico (31C)



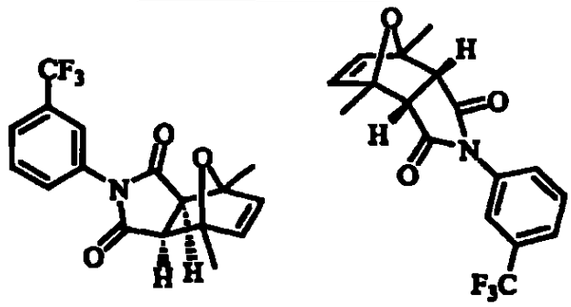
El compuesto crudo **31B** se calentó a 120°C in vacuo en una cámara de sublimación, resultando en la sublimación de compuesto **31C** como un sólido blanco (0.051 g), el cual se recogió directamente y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

D. (3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (31D)

Compuesto **31C** (0.050 g, 0.187 mmol) y el 1-amino-3-(trifluorometil)benceno (0.030 g, 0.187 mmol) se disolvieron en AcOH (2.5 mL) y se calentaron a 115°C durante 4.5 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3x15 mL). El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para producir 0.030 g de compuesto **31D** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 2.33 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 311.15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

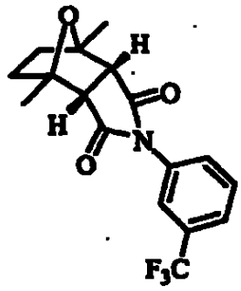
(3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenill-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (32i y 32ii, respectivamente)



2,5-Dimetilfurano recién destilado (0.32 mL, 2.6 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (2.0 mL) y se agregó 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (0.5 g, 2.5 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 horas y seguidamente se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 0.5% MeOH/CH_2Cl_2 produjo 50 mg de compuesto **32i** y 250 mg de compuesto **32ii**, como sólidos blancos. Compuesto **32i**: HPLC: 92% a 3.047 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z: 338.15 $[M+H]^+$; Compuesto **32ii**: HPLC: 98% a 3.08 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 338.30 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (33)

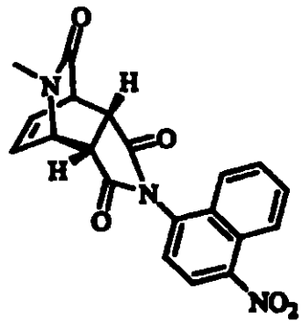


Compuesto **32ii** (0.080 g, 0.237 mmol) se disolvió en EtOAc (2 mL)

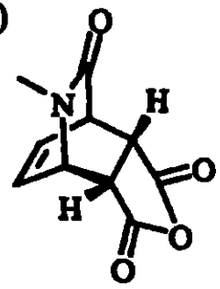
y EtOH (1 ml) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.050 g). Seguidamente se introdujo hidrógeno mediante un balón y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de celita, se enjuagó con EtOAc y se concentró in vacuo para producir compuesto 33 (0.075g) como un sólido blanco. No se necesitó purificación adicional. HPLC: 90% a 3.233 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 340.40 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c] piridina-1,3,6(2H,5H)-triona (34B)



A. 4,5,7,7a-Tetrahidro-5-metil-4,7-etenofuro[3,4-c]piridina-1,3,6(3aH)-triona (34A)



Compuesto **34A** se sintetizó mediante una modificación de los métodos descritos en Tomisawa *y colaboradores, Heterocycles* **6**, 1765-1766 (1977) y *Tetrahedron Lett.* **29**, 2465-2468 (1969). Anhídrico maleico y 1-metil-2-piridona se suspendieron en 30 ml de tolueno anhidro. El recipiente de reacción se equipó con una trampa Dean Stark y se hizo refluir durante 48 horas. La solución de color oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, los volátiles se retiraron in vacuo. La pasta café

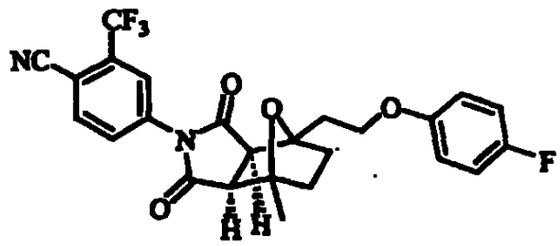
resultante se disolvió en 10 ml de tolueno en ebullición y la solución caliente se filtró bajo un flujo de nitrógeno para retirar particulados. Reposando a 25°C el producto deseado se precipitó de la solución. El sólido se aisló mediante filtración y se lavó con tolueno frío para producir compuesto **34A**, el cual se utilizó sin purificación adicional.

B. (3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona (34B)

1-Amino-4-nitronaftaleno (0.094 g, 0.5 mmol) y compuesto **34A** (0.130 g, 0.63 mmol) se disolvieron en AcOH (2.0 mL) y se calentaron a 110°C durante 11 horas. La reacción se enfrió entonces a 25°C y se vertió en K_2CO_3 acuoso saturado frío y se agitó vigorosamente durante 10 min. La solución se filtró y se enjuagó con agua. El filtrado resultante se secó in vacuo y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando un sistema de solvente de 4:6 EtOAc/Hexano, para producir 0.172 g de compuesto **34B** como un sólido blanco. HPLC: 92% a 2.472 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 378.29 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (35)

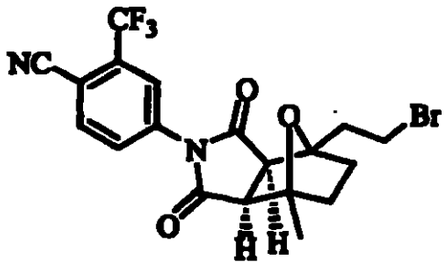


DEAD (0.06 mL, 0.380 mmol, 1.5 eq) se agregó a una solución de trifenilfosfina (100 mg, 0.380 mmol, 1.5 eq) en THF (1.3 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Luego de agitar durante

10 mins, 4-fluorofenol (43 mg, 0.380 mmol, 1.5 eq) se agregó 4-fluorofenol (43 mg, 0.380 mmol, 1.5 eq) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, se agregó compuesto **25B** (100 mg, 0.254 mmol, 1 eq) y se continuó la agitación durante 3.5 horas. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 50% EtOAc/Hexanos seguida por cromatografía preparativa [HPLC: 11.93 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 20 x 100 mm, 0-100% metanol acuoso durante 10 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm)] produjo 72 mg (58%) de compuesto 35 como un sólido. HPLC: 99% a 3.74 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 487.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 36

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-(2-Bromoetil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (36)

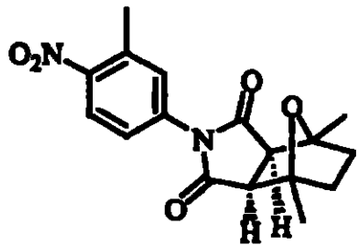


Una solución de **25B** (495 mg, 1.26 mmol, 1 eq) y piridina (0.1 ml, 1.26 mmol, 1 eq) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó a una solución de Ph_3PBr_2 (636 mg, 1.51 mmol, 1.2 eq) en CH_2Cl_2 (2ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se retiró el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con 2X con porciones de 10 ml de EtOAc-hexano (6:4) y los lavados combinados se purificaron mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 60% EtOAc/hexano para producir 390 mg (0.85 mmol, 67.7%) de compuesto **36** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 3.51 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso

durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm). MS (ESI): m/z 456.7 $[M-H]^-$.

Ejemplo 37

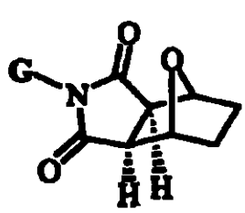
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (37)



Una combinación de 4-nitro-3-metilanilina (0.050 g, 0.33 mmol), compuesto **20A** (0.083 g, 0.43 mmol), TEA (0.2 mL), $MgSO_4$ (0.075 g) y tolueno (0.8 mL) se combinaron en un tubo sellado y la mezcla se calentó a 120°C durante 14 horas. Tras enfriar a 25°C, la reacción se filtró, se enjuagó con CH_2Cl_2 y se concentró. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa en SiO_2 eluyendo con CH_2Cl_2 para producir 0.075 g de compuesto 37 como un sólido amarillo pálido. HPLC: 100% a 2.733 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm; 10-90% MeOH/H_2O gradiente, + 0.1% TFA; 4 mL/min, 220 nM detección), MS (ES): m/z 348.2 $[M+H_4]^+$.

Ejemplos 38 a 121

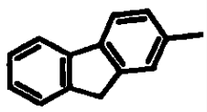
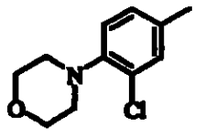
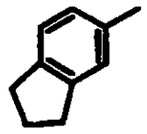
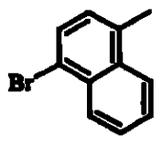
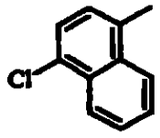
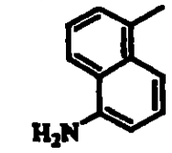
Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. Los compuestos de Ejemplos 38 a 121 tienen la siguiente estructura (L es un enlace):

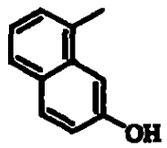
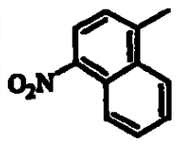
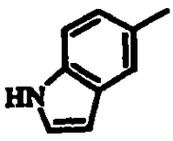
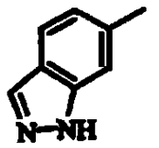
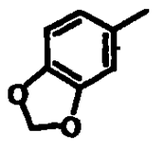
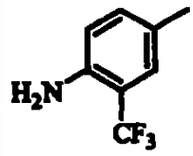
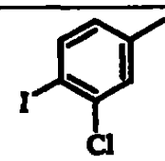
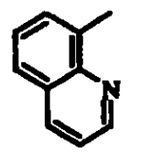
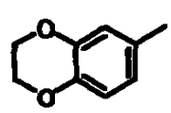


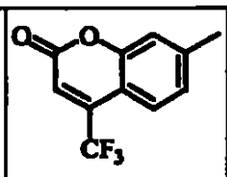
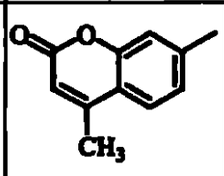
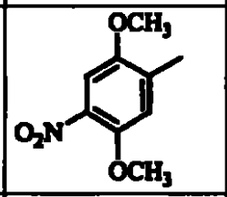
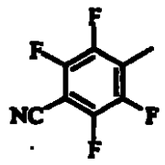
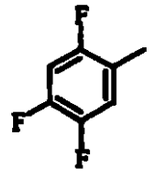
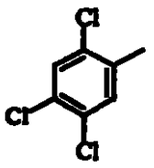
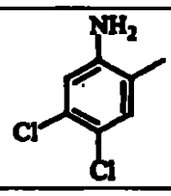
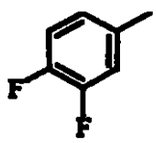
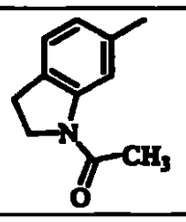
donde G, el nombre del compuesto, tiempo de retención, masa molecular, y

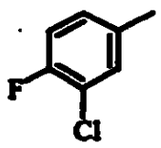
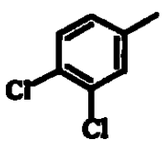
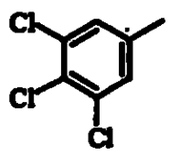
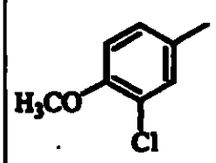
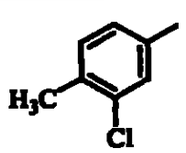
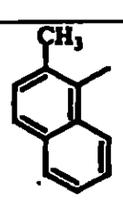
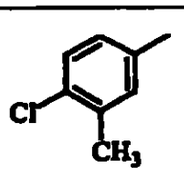
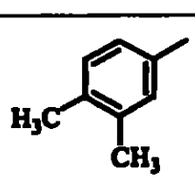
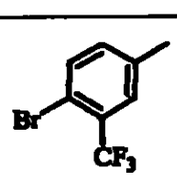
el procedimiento empleado, se exponen en **Tabla 2.** Las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de **Tabla 2** son los siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados en **Tabla 2,** donde se indica, se determinaron mediante MS (ES) por la fórmula m/z.

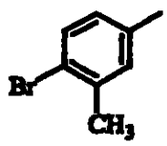
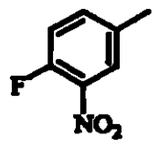
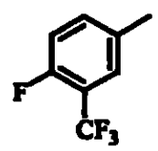
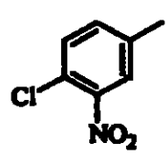
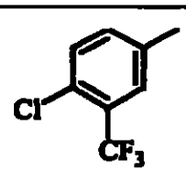
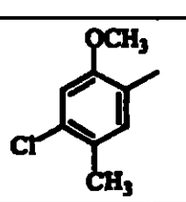
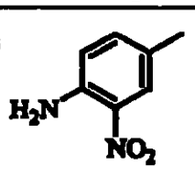
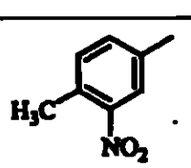
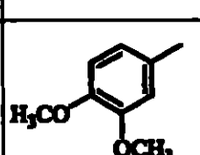
Table 2

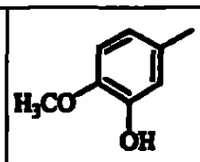
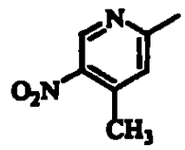
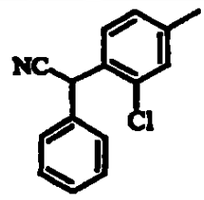
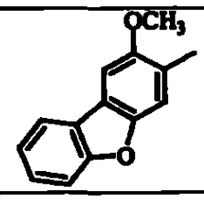
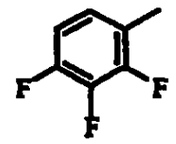
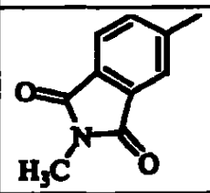
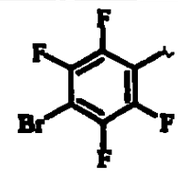
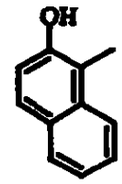
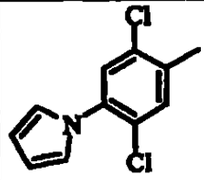
Ej. No.	G	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención (Min.)/ Masa Molecular	Proc. de Ej.
38		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2-Fluorenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.72 LCMS/ 332.20 $[M+H]^+$	8
39		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3-Cloro-4-(4-morfolinil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.20 LCMS/ 363.20 $[M+H]^+$	
40		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.26 LCMS/ 284.22 $[M+H]^+$	8
41		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-1-naftalenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.73 LCMS/ 404.11 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
42		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.63 LCMS/ 328.14 $[M+H]^+$	8
43		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Amino-1-naftalenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	1.64 LCMS/	8

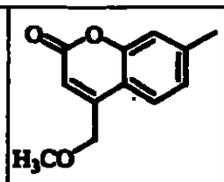
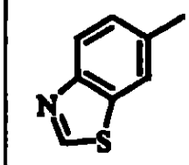
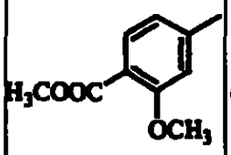
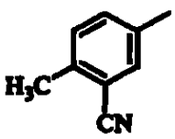
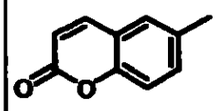
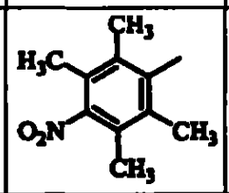
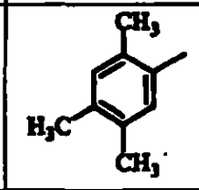
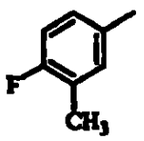
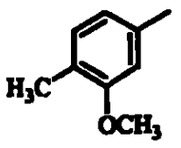
44		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(7-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.54 LCMS/ 308.23 $[M-H]^-$	8
45		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.117 LCMS/ 404.11 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
46		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(1H-indol-5-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.39 LCMS/ 283.23 $[M+H]^+$	8
47		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(1H-indazol-6-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.35 LCMS/ 282.23 $[M-H]^-$	8
48		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,3-Benzodioxol-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.47 LCMS/ 288.20 $[M+H]^+$	8
49		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Amino-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.71 LCMS/ 327.20 $[M+H]^+$	8
50		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-iodofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.70 LCMS/ 435.2 $[M+CH_3OH]^+$	8
51		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(8-quinolinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.28 LCMS/ 295.22 $[M+H]^+$	8
52		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.55 LCMS/ 302.23 $[M+H]^+$	8

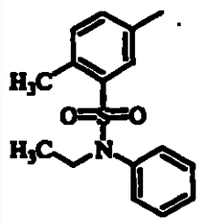
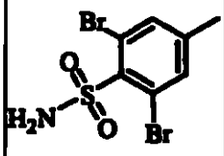
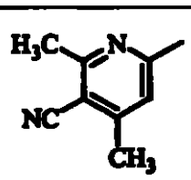
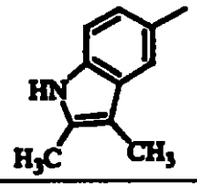
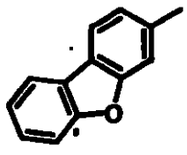
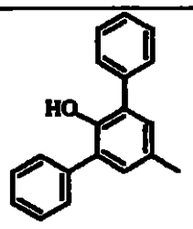
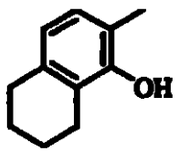
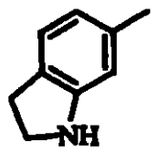
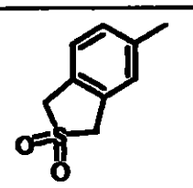
53		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[2-oxo-4-(trifluorometil)-2H-1 -benzopiran-7-il]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.38 LCMS/ 412.17 $[M+CH_3OH+H]^+$	
54		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.74 LCMS/ 326.20 $[M+H]^+$	8
55		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,5-Dimetoxi-4-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.70 LCMS/ 349.23 $[M+H]^+$	8
56		(3aα,4β,7β,7aα)-2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo	2.97 LCMS	8
57		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,4,5-trifluorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.90 LCMS	8
58		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,4,5-triclorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.64 LCMS/ 346.39 $[M]^+$	8
59		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2-Amino-4,5-diclorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.23 LCMS	8
60		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Difluorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.91 LCMS/ 280.23 $[M+H]^+$	8
61		(3aα,4β,7β,7aα)-1-Acetil-2,3-dihidro-6-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1H-indol	2.43 LCMS/ 359.26 $[M+CH_3OH+H]^+$	8

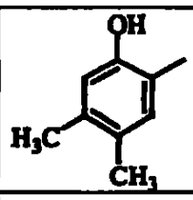
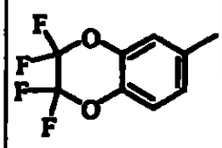
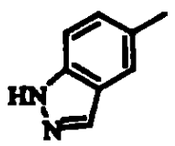
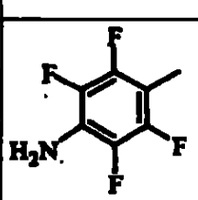
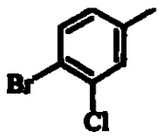
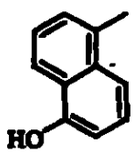
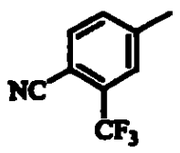
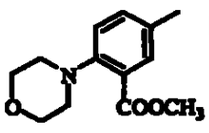
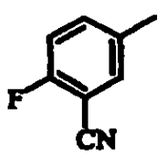
62		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.21 LCMS/ 328.14 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
63		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Diclorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.54 LCMS/ 311.79 $[M-H]^-$	8
64		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(3,4,5-triclorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	4.05 LCMS/ 378.10 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
65		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-metoxifenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.99 LCMS/ 308.11 $[M+H]^+$	8
66		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.39 LCMS/ 292.20 $[M+H]^+$	8
67		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-metil-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.28 LCMS/ 308.23 $[M+H]^+$	8
68		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-3-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.40 LCMS/ 292.20 $[M+H]^+$	8
69		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Dimetilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.11 LCMS/ 272.23 $[M+H]^+$	8
70		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.76 LCMS/ 421.98 $[M+CH_3OH+H]^+$	8

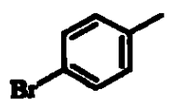
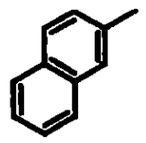
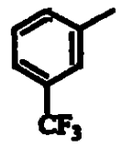
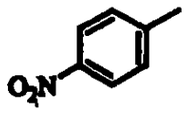
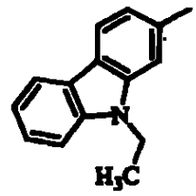
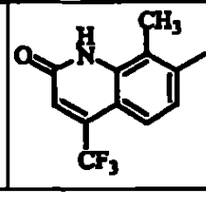
71		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.50 LCMS/ 336.05 $[M+H]^+$	8
72		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.80 LCMS/ 305.25 $[M-H]^-$	8
73		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.45 LCMS/ 362.26 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
74		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-3-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.19 LCMS/ 322.86 $[M]^+$	8
75		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.68 LCMS/ 345.83 $[M]^+$	8
76		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-2-metoxi-5-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.31 LCMS/ 322.20 $[M+H]^+$	8
77		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Amino-3-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.34 LCMS/ 302.27 $[M-H]^-$	8
78		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.02 LCMS/ 335.20 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
79		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Dimetoxifenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.35 LCMS/ 304.25 $[M+H]^+$	8

80		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	0.98 LCMS/ 321.19 $[M+CH_3OH]^+$	8
81		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-metil-5-nitro-2-piridinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	0.54 LCMS/ 304.20 $[M+H]^+$	8
82		(3aα,4β,7β,7aα)-2-Cloro-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)- α-fenilbencenoacetonitrilo	3.67 LCMS/ 423.8 $[M+CH_3OH]^+$	8
83		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-metoxi-3-dibenzofuranil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.66 LCMS/ 364.25 $[M+H]^+$	8
84		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,3,4-trifluorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.06 LCMS/ 298.14 $[M+H]^+$	8
85		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-2-metil-1,3-dioxo-1H-isoindol-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.70 LCMS/ 359.22 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
86		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil) hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.72 LCMS/ 426.07 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
87		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.52 LCMS/ 308.26 $[M-H]^-$	8
88		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[2,5-Dicloro-4-(1H-pirrol-1-il)fenil] hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.70 LCMS/ 376.64 $[M-H]^-$	8

89		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[4-(metoximetil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.79 LCMS/ 356.26 $[M+H]^+$	8
90		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(6-Benzotiazolil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.46 LCMS/ 301.19 $[M+H]^+$	8
91		Éster metílico de ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-Metoxi-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzoico	2.75 LCMS/ 332.25 $[M+H]^+$	8
92		(3aα,4β,7β,7aα)-2-Metil-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi 2H-isoindol-2-il)benzonitrilo	2.80 LCMS/ 315.26 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
93		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-oxo-2H-1-benzopiran-6-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.45 LCMS/ 312.20 $[M+H]^+$	8
94		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,3,5,6-tetrametil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.59 LCMS/ 377.25 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
95		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,4,5-trimetilfenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.33 LCMS/ 286,30 $[M+H]^+$	8
96		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Fluoro-3-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.00 LCMS/ 276.23 $[M+H]^+$	8
97		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.05 LCMS/ 288.23 $[M+H]^+$	8

98		(3aα,4β,7β,7aα)-N-Etil-2-metil-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-N-fenilbencenosulfonamida	3.56 LCMS/ 441.26 $[M+H]^+$	8
99		(3aα,4β,7β,7aα)-2,6-Dibromo-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)bencenosulfonamida	2.25 LCMS	8
100		(3aα,4β,7β,7aα)-2,4-Dimetil-6-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-3-piridinacarbonitrilo	2.75 LCMS/ 298.23 $[M+H]^+$	8
101		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.00 LCMS/ 311.26 $[M+H]^+$	8
102		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Dibenzofuranil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.72 LCMS/ 366.23 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
103		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2'-hidroxi[1,1':3',1"-terfenil]-5'-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.70 LCMS/ 412.23 $[M+H]^+$	8
104		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-3-hidroxi-2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.24 LCMS/ 312.32 $[M+H]^+$	8
105		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-1H-indol-6-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.42 LCMS/ 285.29 $[M+H]^+$	8
106		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,3-Dihidro-2,2-dioxidobenzo[c]tiofen-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	1.99 LCMS/ 366.26 $[M+CH_3OH+H]^+$	8

107		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.78 LCMS/ 286.32 $[M-H]^-$	8
108		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-benzodioxin-6-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.82 LCMS/ 406.19 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
109		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(1H-indazol-5-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.13 LCMS/ 284.23 $[M+H]^+$	8
110		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Amino-2,3,5,6-tetrafluorofenil)-hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.60 LCMS/ 363.22 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
111		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-clorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.64 LCMS/ 389.64 $[M+CH_3OH+H]^+$	8
112		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(5-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.48 LCMS/ 308.27 $[M-H]^-$	8
113		(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo	3.28 LCMS/ 337.16 $[M+H]^+$	8
114		Éster metílico de ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-morfolinil)-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzoico	2.72 LCMS/ 387.17 $[M+H]^+$	8
115		(3aα,4β,7β,7aα)-2-Fluoro-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo	2.69 LCMS/ 319.26 $[M+CH_3OH+H]^+$	8

116		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	5.80 LCMS/ 393.0 $[M+H]^+$	8
117		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	6.92 LCMS/ 333.7 $[M+H]^+$	8
118		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.27 LCMS/ 312.2 $[M+H]^+$	8
119		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.88 LCMS/ 343.2 $[M+H]^+$	8
120		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.73 LCMS/ 360.1 $[M+H]^+$	8
121		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[1,2-Dihidro-8-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-7-quinolinil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.11 LCMS/ 393.0 $[M+H]^+$	8

Ejemplos 122 a 164

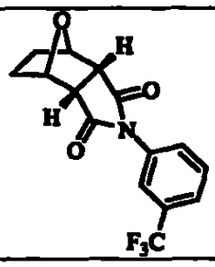
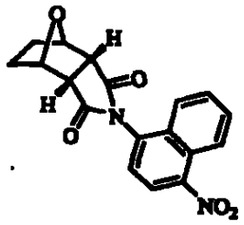
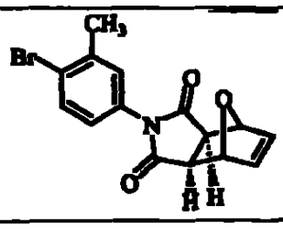
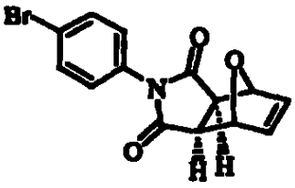
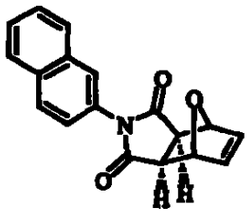
Otros compuestos de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. **Tabla 3** proporciona el nombre y estructura del compuesto, tiempo de retención, así como el número de Ejemplo del procedimiento en el cual se basó la preparación de **Tabla 3**, para los compuestos de Ejemplos 122 a 164. Las técnicas de cromatografía usadas para determinar el tiempo de retención de los compuestos de **Tabla 3** son las siguientes:

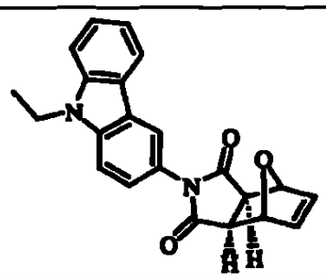
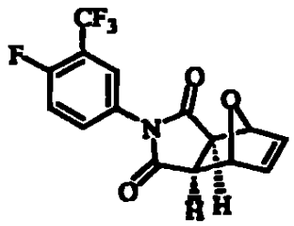
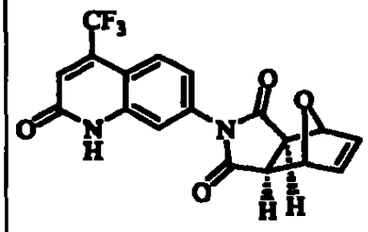
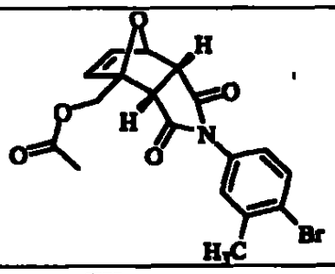
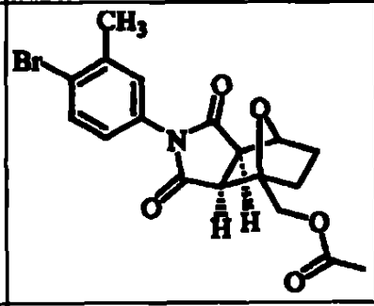
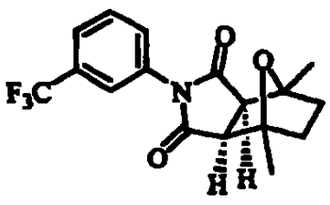
LCMS = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90%

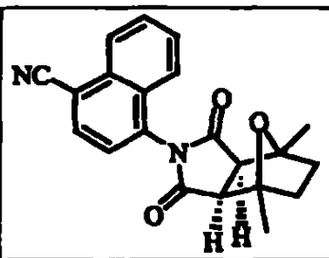
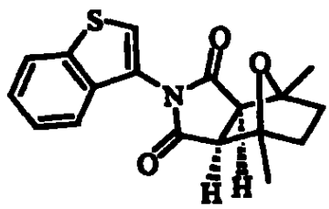
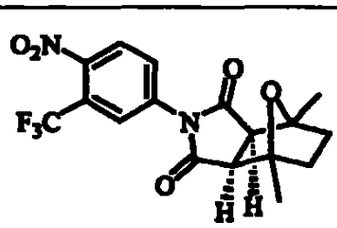
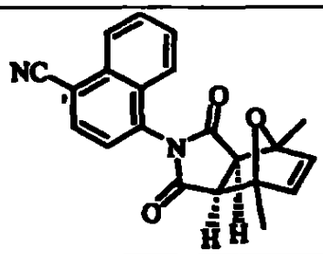
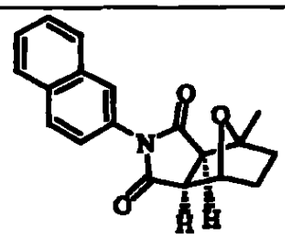
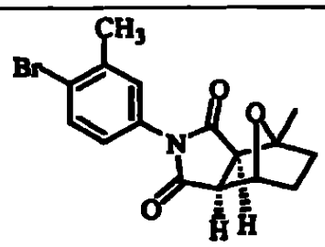
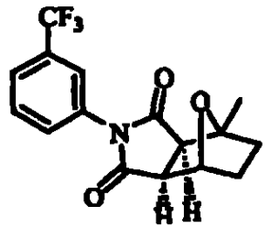
MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm.

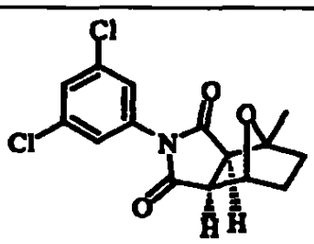
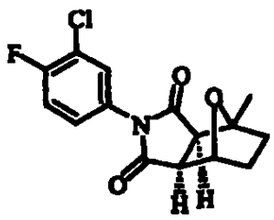
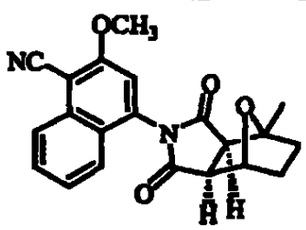
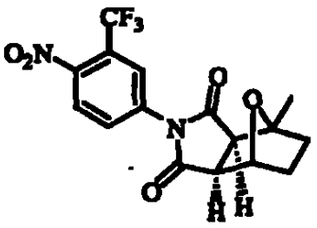
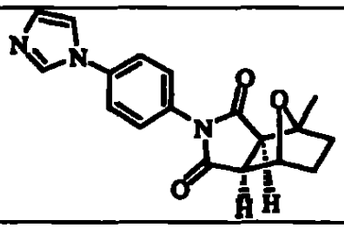
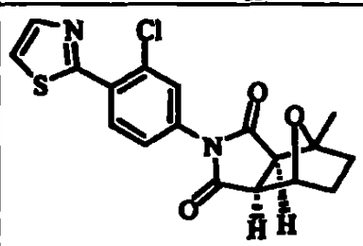
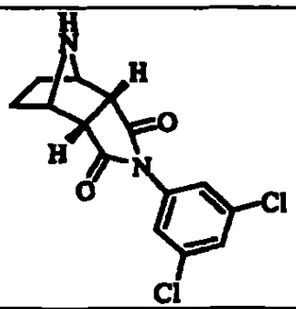
LC = YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm.

Tabla 3

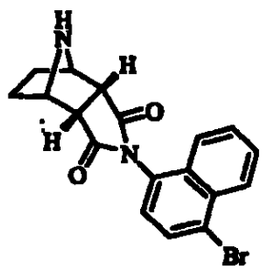
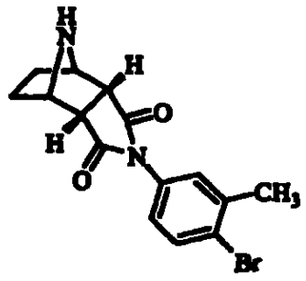
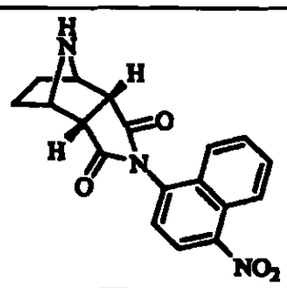
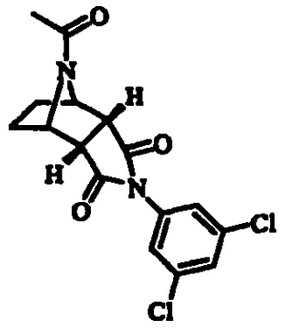
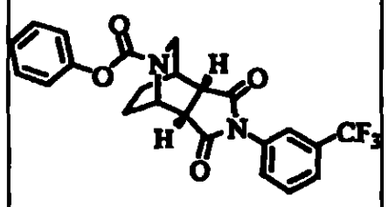
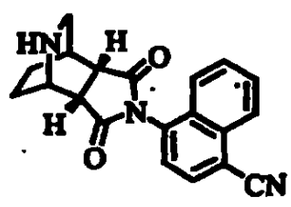
Ej. No.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo Retención (Min.)/ Masa Molecular	Proc. de Ej.
122		(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.66 LCMS	27
123		(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.76 LCMS	27
124		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	6.36 LCMS	8
125		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	5.72 LCMS	8
126		(3aα,4β,7β,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	5.92 LCMS	8

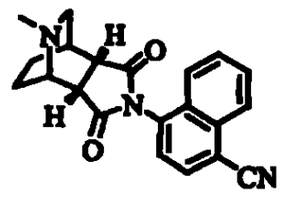
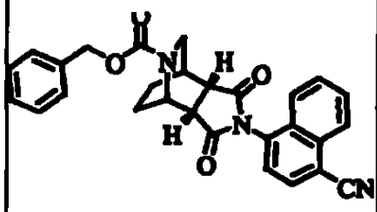
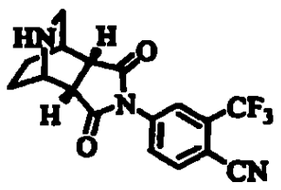
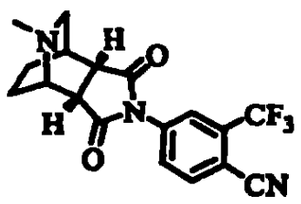
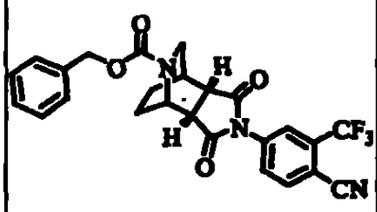
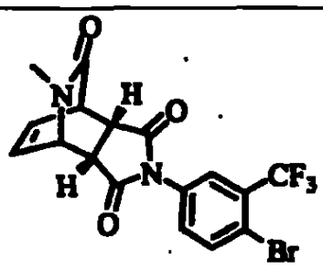
127		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.73 LCMS	8
128		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Fluoro-3-(trifluorometil) fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona	3.40 LCMS	8
129		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[1,2-Dihidro-8-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-7-quinolinil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.14 LCMS	8
130		(3aα,4α,7α,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-2-(4-bromo-3-metilfenil)-3a,4,7, 7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.95 LC	4
131		(3aα,4β,7β,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-2-(4-bromo-3-metilfenil)-3a,4,7, 7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.97 LCMS	5
132		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.08 LC	20

133		(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol- 2-il)-1-naftalenocarbonitrilo	3.00 LC	20
134		(3aα,4β,7β,7aα)-(Benzo[b]tiofen-3-il) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-l H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.61 LC	20
135		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.21 LC	20
136		(3aα,4β,7β,7aα)-4-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4,7-dimetil-1 ,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo	2.94 LC	32
137		(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.88 LC	3
138		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil) hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.11 LC	3
139		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-[3-(trifluorometil) fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.90 LC	3

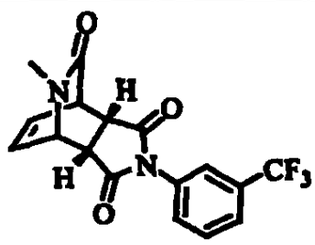
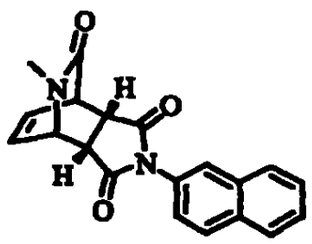
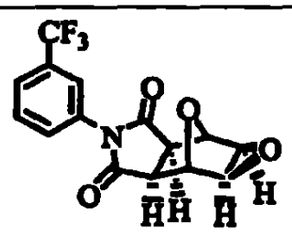
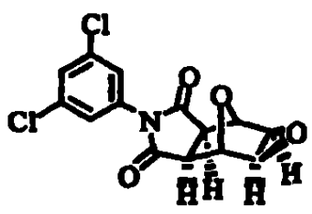
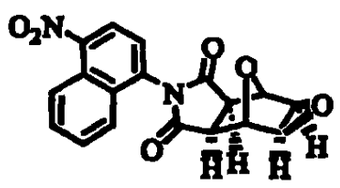
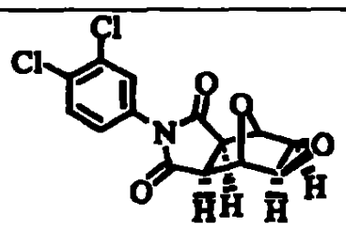
140		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.31 LC	3
141		(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)-hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.72 LC	3
142		(3aα,4β,7β,7aα)-2-Metoxi-4-(octahidro-1,3-dioxo-4-metil-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo	2.72 LC	3
143		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.10 LC	3
144		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[4-(1H-imidazol-1-il) fenil]-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	1.16 LC	3
145		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3-Cloro-4-(2-tiazolil)fenil] hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.81 LC	3
146		(3aα,4α,7α,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4,7-imino-1 H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.72 LC	31

598 00592

147		(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-1-naftalenil) hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.95 LC	31
148		(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil) hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.65 LC	31
149		(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	2.49 LC	31
150		(3aα,4α,7α,7aα)-8-Acetil-2-(3,5-diclorofenil)hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	3.53 LC	31
151		Éster fenílico de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-Octahidro-1,3-dioxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-5H-pirrolo[3,4-c] piridina-5-carboxílico	3.397 LC	9
152		(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c] piridina-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo	1.74 LC	11

153		(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-5-metil-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c]piridina-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo	1.71 LC	14
154		Éster fenilmetílico de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico	3.40 LC	10
155		(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c] piridina-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo	1.74 LC	11
156		(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-5-metil-l ,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c]piridina-2-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo	1.65 LC	4
157		Éster fenilmetílico de ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octa-hidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxilico	3.53 LC	10
158		(3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil) fenil]tetrahidro-5-metil-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona	2.95 LCMS	34

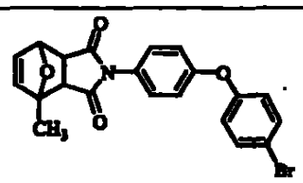
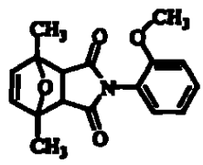
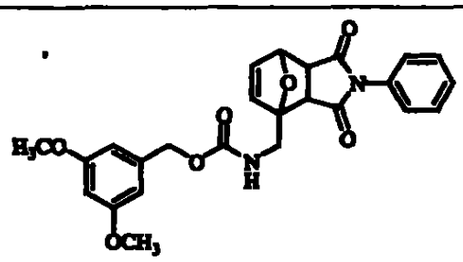
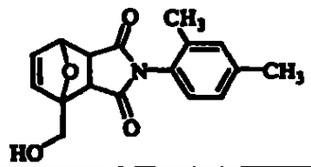
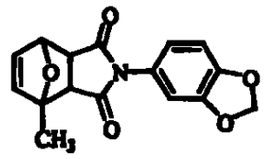
600 4158
00584

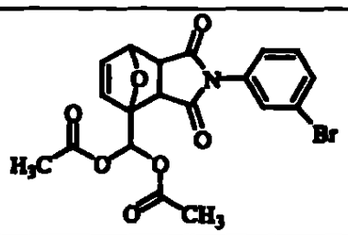
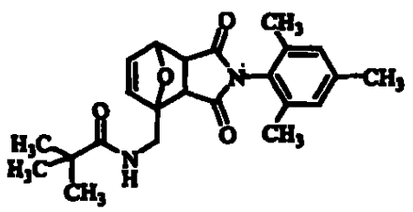
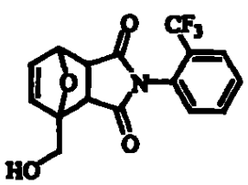
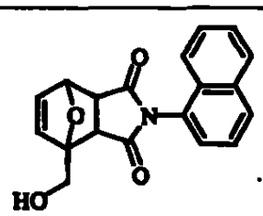
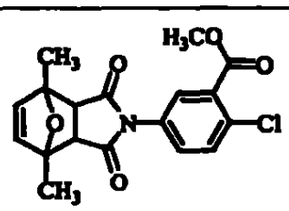
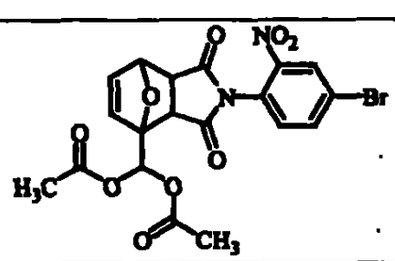
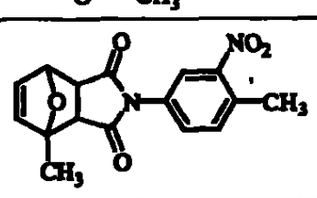
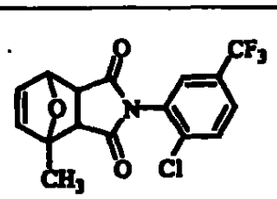
159		(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c] piridina-1,3,6(2H,5H)-triona	2.53 LCMS	34
160		(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona	2.58 LCMS	34
161		(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-[3-(trifluorometil)fenil]-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]iso-indol-3,5(4H)-diona	1.80 LCMS	28
162		(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-4-(3,5-Diclorofenil)-hexahidro-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona	1.45 LCMS	28
163		(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-(4-nitro-1-naftalenil)-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona	1.52 LCMS	28
164		(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-4-(3,4-Diclorofenil)-hexahidro-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona	3.21 LCMS	28

Ejemplos 165 a 203

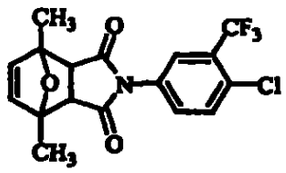
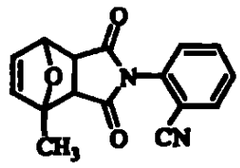
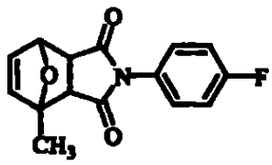
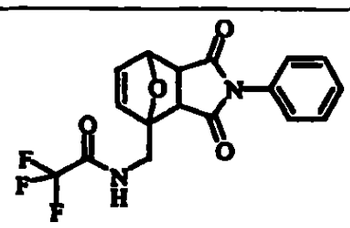
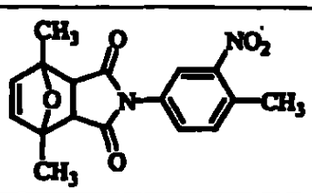
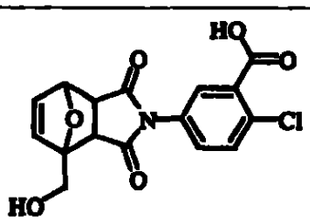
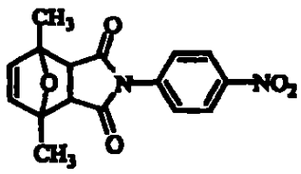
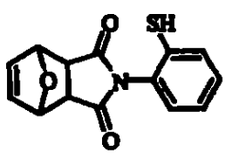
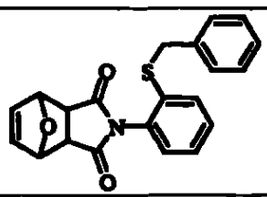
Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon y se describen más adelante en **Tabla 4. Tabla 4** expone el nombre y estructura del compuesto, así como el número de Ejemplo del procedimiento en el cual se basó la preparación de **Tabla 4**, para los compuestos de Ejemplos 165 a 203.

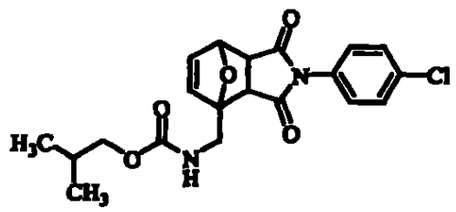
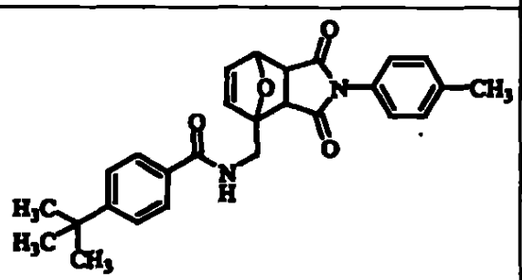
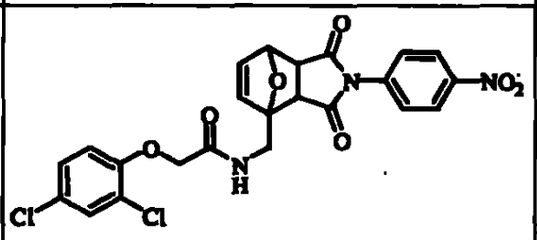
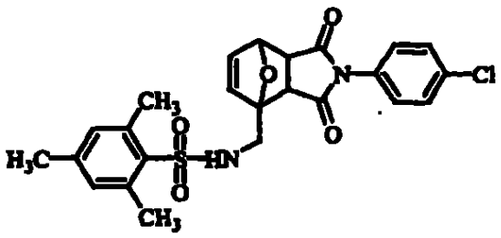
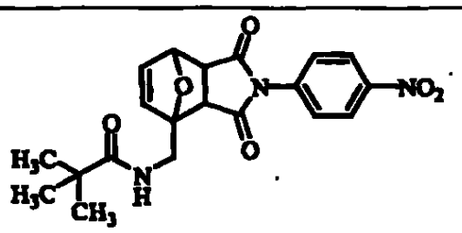
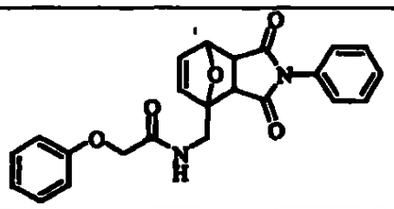
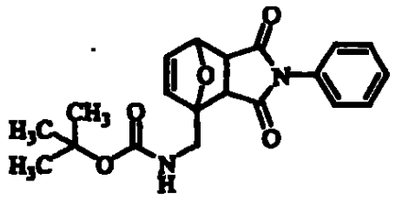
Tabla 4

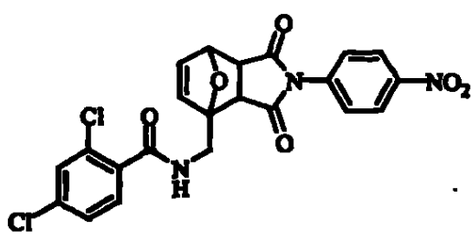
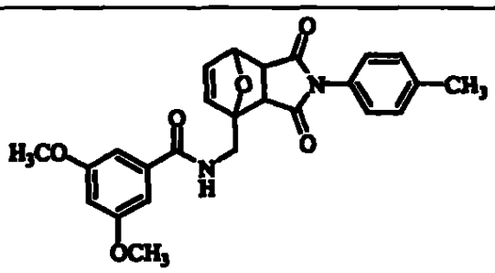
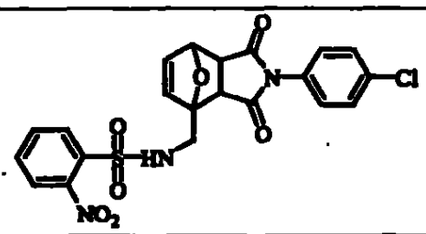
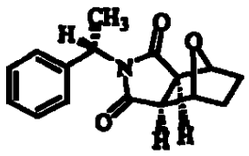
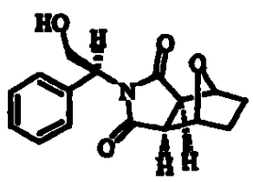
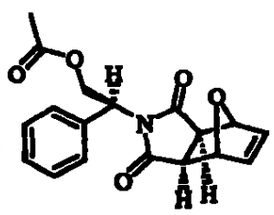
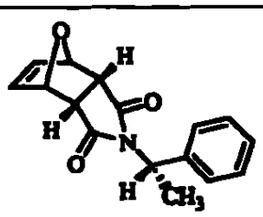
Ej. No.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	Proc. de Ej.
165		2-[4-(4-Bromo-fenoxi) fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
166		3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-(2-metoxifenil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
167		(3,5-Dimetoxifenil)metil éster de ácido [(1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil] carbámico	21-26
168		2-(2,4-Dimetilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-(hidroximetil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	21-26
169		2-(1,3-Benzodioxol-5-il) - 3a,4,7,7a-tetrahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32

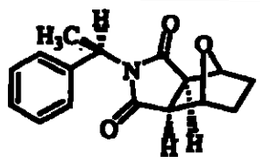
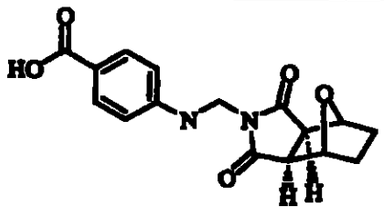
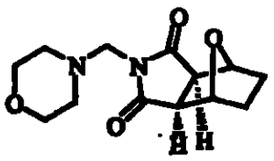
170		4-[Bis(acetiloxi)metil]-2-(3-bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	21-26
171		N-[[1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-(2,4,6-trimetilfenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2,2-dimetilpropanamida	21-26
172		3a,4,7,7a-Tetrahidro-4-(hidroximetil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	21-26
173		3a,4,7,7a-Tetrahidro-4-(hidroximetil)-2-(1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H) -diona	21-26
174		Ácido 2-Cloro-5-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzoico metil éster	32
175		4-[Bis(acetiloxi)metil]-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	21-26
176		3a,4,7,7a-Tetrahid ro-4-metil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
177		2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32

00597161
603

178		2-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
179		2-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo	32
180		2-(4-Fluorofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
181		2,2,2-Trifluoro-N-[(1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il) metil]acetamida	21-26
182		3a,4,7,7a-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
183		Acido 2-cloro-5-[1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4-(hidroximetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]benzoico	21-26
184		3a,4,7,7a-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
185		3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-(2-mercaptofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32
186		3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-[2-[(fenilmetil)tio] fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	32

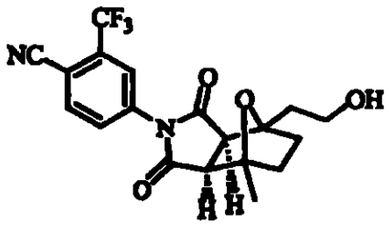
187		Éster 2-metilpropílico de ácido [[2-(4-clorofenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]carbámico	21-26
188		4-(1,1-Dimetiletil)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-(4-metilfenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il] metil]benzamida	21-26
189		2,4-Dicloro-N-[[1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil] benzamida	21-26
190		N-[[2-(4-Clorofenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2,4,6-Trimetilbenceno-sulfonamida	21-26
191		N-[[1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2,2-dimetilpropanamida	21-26
192		N-[(1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida	21-26
193		Éster 1,1-dimetiletílico de ácido [(1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil]carbámico	21-26

194		2-(2,4-Diclorofenoxi) -N-[[1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil] acetamida	21-26
195		N-[[1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-(4-metilfenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-3,5-dimetoxibenzamida	21-26
196		N-[[2-(4-Clorofenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-4,7-epoxi -4H-isoindol-4-il]metil]-2-nitrobenceno-sulfonamida	21-26
197		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[(1S)-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	8
198		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	8
199		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[(1S)-2-(Acetiloxi)-1-feniletil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	8
200		(3aα,4α,7α,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-[(1S)-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	8

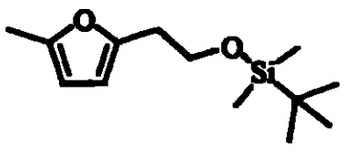
201		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[(1R)-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	8
202		Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[[[(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)metil] amino]benzoico.	8
203		(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-morfolinilmetil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	8

Ejemplo 204

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (204D/25B)



A. 2-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-5-metilfurano (204A)

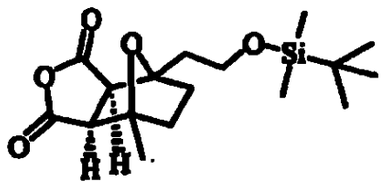


A una solución de compuesto **21A** (2.00 g, 15.9 mmol) en DMF (50 mL) se agregó imidazol (1.62 g, 23.9 mmol), seguido por cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2.63 g, 17.5 mmol). Transcurridas 2 horas a 25°C, la reacción se vertió en éter dietílico (300 mL) y se lavó con agua (1 x 100 mL), 1N HCl (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL), salmuera (1 x 50 mL) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. El compuesto crudo **204A** se analizó mediante

00581 165 607

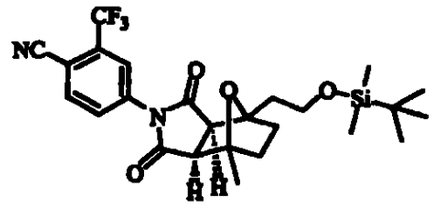
LCMS y NMR y se determinó que era lo suficientemente puro para para llevarse directamente al siguiente paso. HPLC: 100% a 4.347 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]-oxi]etil]hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isobenzofuran-1,3(2H)-diona (204B)



Compuesto **204A** (4.0 g, 18.9 mmol) y anhídrido maleico (1.42 g, 14.51 mmol) se disolvieron en dicloroetano (10 mL) y se agitaron a 25°C durante 60 horas. Los volátiles se retiraron entonces in vacuo y el aceite anaranjado resultante se disolvió en etanol absoluto (50 mL) y se agregó Pd/C (10 % Pd, 1.00 g). A continuación se introdujo hidrógeno a través de un balón. Luego de 3 horas, la reacción se filtró a través de celita enjuagando con EtOAc y se concentró in vacuo. El anhídrido crudo se purificó mediante cromatografía de destello rápido SiO_2 eluyendo con acetona/cloroforma (0 - 2 - 4% acetona) para producir 1.30 g de compuesto **204B** como un aceite claro, en adición a 3.00 g del compuesto inicial **204A.** La caracterización mediante espectroscopia NMR de protones mostró únicamente el isómero exo. 1H NMR, 400 MHz, CDCl3, 3.83 (2 H, t, *J*= 6.0 Hz), 3.22 (1 H, d, *J*= 8.2 Hz), 3.06 (1 H, d, *J*= 8.2 Hz), 1.70 - 2.25 (6 H, m), 1.55 (3 H, s), 0.82 (9 H, s), 0.00 (6 H, s).

C. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]-oxi]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (204C)



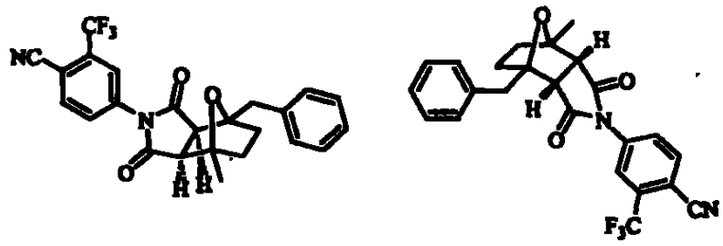
Compuesto **204B** (0.250 g, 0.8 mmol) y 4-amino-2-trifluorometil-benzonitrilo (0.124 g, 0.668 mmol) se suspendieron en tolueno seco (2.0 mL) en un tubo sellado. Seguidamente se agregaron $MgSO_4$ (0.200 g) y trietilamina (0.5 mL) y el tubo se selló y puso en un baño de aceite a 125°C. Tras 40 horas, la reacción se enfrió a 25°C, se filtró y se concentró in vacuo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con CH_2Cl_2, para producir 0.111 g de compuesto **204C** como un sólido amarillo. HPLC: 92% a 4.203 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm). MS (ESI): m/z 531.1 $[M+Na]^+$.

D. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (204D)

Compuesto **204C** (0.031 g, 0.061 mmol) se disolvió en THF (0.5 mL) y se transfirió a un recipiente de polipropileno seguido por enfriamiento a 0°C. A continuación se agregó HF•piridina (~47% HF, 0.1 mL). Luego de 15 minutos, la reacción se concluyó como se determinó por LC y se vertió en en acuoso saturado $NaHCO_3$ frío. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N HCl (1 x 20 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El compuesto **204D** se aisló como un aceite amarillo y se comparó con el material preparado en Ejemplo **25**. No se requirió purificación.

Ejemplo 205

(3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(fenilmetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (205Ci y 205Cii, respectivamente)

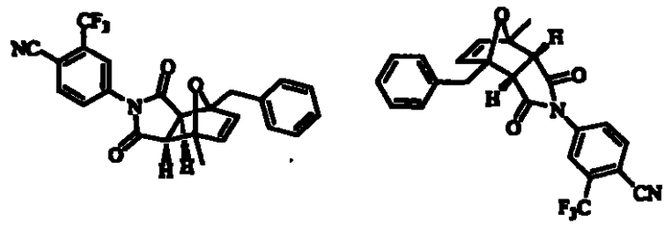


A. 2-Metil-5-(fenilmetil)-furano (205A)



n-BuLi (1.8 ml, 4.51 mmol, 1.1 eq, 2.5 M en hexano) se agregó a una solución de 2-metil-furano (0.37 ml, 4.10 mmol, 1 eq) en THF anhidro (3 mL) a -25 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se enfrió a -15°C. Se agregó bromuro de bencilo (0.59 ml, 4.92 mmol, 1.2 eq), que se pasó a través de un tapón de óxido de aluminio, y la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó solución de NH_4Cl saturado (5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo entonces mediante éter (2 X) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con hexanos produjo 323 mg (46%, 1.88 mmol) de compuesto **205A** como un aceite incoloro. HPLC: 95% a 3.72 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm) y alrededor de 400 mg mezcla de producto y bromuro de bencilo (~2:1 mediante HPLC).

B. (3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(fenilmetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo (205Bi y 205Bii, respectivamente)



Una solución de compuesto **205A** (124 mg, 0.72 mmol, 1 eq) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-tritluorometilbenzonitrilo (290 mg, 1.09 mmol, 1.5 eq) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente. Trascurridos 4 días, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 produjo 62 mg (0.14 mmol, 20 %) de una mezcla de compuestos **205Bi** y **205Bii** como un sólido blanco, el cual se usó directamente en el siguiente paso. HPLC: 93% a 3.69 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

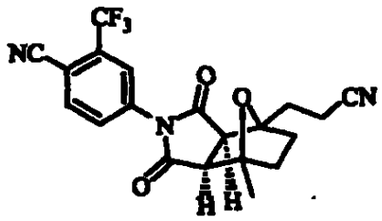
C. (3aα,4β,7β,7aα)-y (3aα,4α,7α,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(fenilmetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)-benzonitrilo (205Ci y 205Cii, respectivamente)

Una solución de una mezcla de compuestos **205Bi** y **205Bii** (62 mg, 0.14 mmol, 1 eq) y 10% Pd/C (12 mg, cat.) en EtOH (3.5 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 35% EtOAc/hexanos produjo 22 mg (0.05 mmol, 35 %) de compuesto **205Ci** y 12 mg (0.027 mmols, 19%) de compuesto **205Cii.** Compuesto **205Ci:** HPLC: 98% a 3.75 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 458.2 $[M+NH_4]^+$. Compuesto **205Cii:** HPLC: 97% a 3.78 min

(YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ESI): m/z 473.45 $[M+CH_3OH]^+$.

Ejemplo 206

(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo (206)

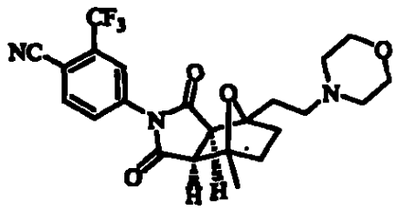


Una solución de compuesto **36** (34 mg, 0.074 mmol) y NaCN (24 mg, 0.49 mmol) en DMSO (1 mL) se calentó a 100°C durante 0.5 horas. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2, eluyendo con 50% EtOAc/hexanos seguida por HPLC preparativa, 30.41 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS 30 X 250 mm, 10-90% metanol acuoso durante 30 minutos que contenía 0.1% TFA, 25 mL/min, monitoreando a 220 nm) produjo 6.6 mg (22%) de compuesto **206** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 2.89 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 402.1 $[M-H]^-$

Ejemplo 207

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, trifluoroacetato (1:1) (207)

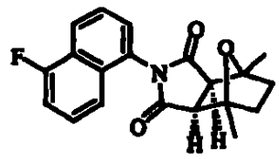
612 170



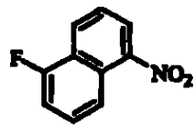
Una solución de compuesto **36** (15.6 mg, 0.034 mmol) y morfolina (6 µL, 0.068 mmol) en tolueno (1 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 10% $MeOH/CH_2Cl_2$, seguida por HPLC preparativa, 23.96 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS 30 X 250 mm, 10-90% metanol acuoso durante 30 minutos que contenía 0.1% TFA, 25 mL/min, monitoreando a 220 nm) produjo 8.7 mg (55%) de compuesto 207 (sal de TFA) como un sólido blanco. HPLC: 99% a 2.02 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 464.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 208

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (208C)



A. 1-Fluoro-5-nitronaftaleno (208A)

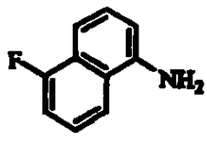


A una solución de 6N HCl (12 mL) se agregó 1.47 g (7.83 mmol) de 5-nitro-1-naftilamina finamente pulverizada, como se describe en J. *Chem. Soc.* 1187 (1949). La mezcla se enfrió a 0°C y lentamente se agregó una solución fría de $NaNO_2$ (547 mg, 7.93 mmol) en 2 mL H_2O de modo que la

temperatura se mantuviera cercana a 0°C. Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se enfrió a 0°C y se trató con solución 4.5 M $NaBF_4$ fría (5 ml) para producir precipitación completa del borofluoruro de diazonio. La mezcla se mantuvo a 0°C durante 30 min antes de filtrarla y los precipitados se lavaron con solución 4.5 M $NaBF_4$ fría (5 mL), etanol glacial (10 mL) y Et_2O (20 mL). Los sólidos obtenidos se secaron con aire para producir 1.74 g (77%) de la correspondiente sal de diazonio.

A 1.70 g (5.92 mmol) del borofluoruro de diazonio ya mencionado se agregaron 5 g de arena y los componentes se mezclaron concienzudamente. La mezcla de reacción se calentó cuidadosamente bajo presión reducida hasta que se inició a descomposición. Hacia el final de la reacción el matraz se calentó adicionalmente durante 30 min a 130°C para garantizar la conversión completa. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se disolvió en acetona y los contenidos se pre-absorbieron en gel de sílice. La purificación se logró mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 0 a 10%) para producir 449 mg (50%) de compuesto **208A** como un sólido blanco.

B. 1-Amino-5-fluoronaftaleno (208B)



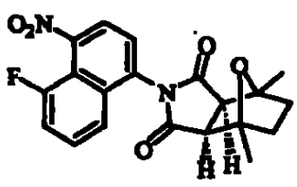
Una solución de compuesto **208A** (62 mg, 0.32 mmol) en 1 mL EtOH que contenía 0.1 mL 12N HCl se calentó a reflujo. Se agregó polvo de hierro (62 mg, 1.11 mmol) en pequeñas porciones y el calentamiento se continuó durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se neutralizó con solución 1N NaOH y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dejar un residuo el cual se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 40 a 80%) produciendo 42 mg (80%) de compuesto **208B** como un sólido amarillo.

C. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (208C)

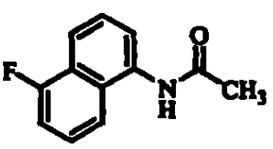
Compuesto **208B** (42 mg, 0.26 mmol), compuesto **20A** (54 mg, 0.27 mmol), $MgSO_4$ (69 mg, 0.58 mmol) y trietilamina (191 µL, 1.37 mmol) se tomaron en 2 mL de tolueno y se pusieron en un tubo sellado. El tubo sellado se calentó a 135°C durante 14 horas. La mezcla de reacción fría se filtró a través de una almohadilla corta de celita eluyendo con CH_2Cl_2 y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min) para producir 15 mg (17%) de compuesto **208C** como un sólido amarillo claro. HPLC: 16% a 2.96 min & 77% a 3.06 min (tiempo de retención, atropisómeros) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 340.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (209C)



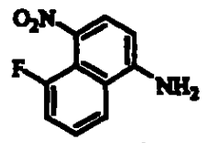
A. N-(5-Fluoro-1-naftalenil)acetamida (209A)



Una solución de 141 mg (0.74 mmol) de compuesto **208A** en 2 mL

de AcOH se calentó a reflujo y se trató con pequeñas porciones de polvo de hierro (118 mg, 2.11 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 15 minutos antes de agregar 73 µL (0.78 mmol) de Ac_2O. Luego de 15 min adicionales a reflujo, la mezcla se enfrió y se filtró eluyendo con CH_2Cl_2. Seguidamente el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexano 20 a 50%) para producir compuesto **209A** (145 mg, 97%) como un sólido blanco.

B. 1-Amino-5-fluoro-4-nitronaftaleno (209B)



Compuesto **209A** (133 mg, 0.66 mmol) se disolvió en 1 mL AcOH y la solución resultante se enfrió a 10°C. A esta temperatura, se agregaron 80 µL (2.00 mmol) de HNO_3 rojo fumante y se continuó la agitación durante 15 min antes de extinguir la reacción mediante la adición de hielo triturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en 3 mL EtOH, se calentó a reflujo y se trató con 0.5 mL de solución NaOH acuoso al 40%. Se continuó la agitación durante 15 min antes de enfriar la reacción y diluir con H_2O. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexano 40 a 70%) para proporcionar 36 mg (27%) de compuesto **209B** como un sólido amarillo.

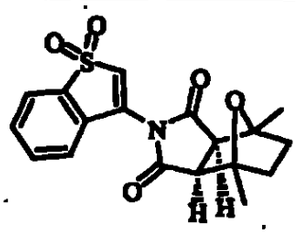
C. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (209C)

Compuesto **209B** (36 mg, 0.18 mmol) se hizo reaccionar en un tubo sellado con compuesto **20A** (38 mg, 0.19 mmol), $MgSO_4$ (46 mg, 0.39 mmol) y Et_3N (128 µl, 0.92 mmol) en 250 µL tolueno de acuerdo con el

procedimiento mencionado descrito en Ejemplo **208C** para producir, luego de purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min), 27 mg (40%) de compuesto **209C** como un sólido amarillo. HPLC: 8% a 2.88 min & 84% a 3.06 min (atropisómeros, tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 402.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 210

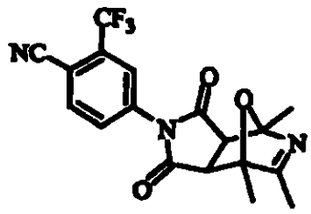
(3aα,4 β,7β,7aα)-2-(1,1-Dioxidobenzo[b]tiofen-3-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (210)



*m*CPBA (160 mg, 0.641 mmol, 70% puro) se agregó a una solución de compuesto **134** (70 mg, 0.214 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a temperatura ambiente. Una vez consumido el material inicial, la reacción se extinguió con $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se lavaron con 1N NaOH, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para producir 63.9 mg (83%) de compuesto **210** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 3.81 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 360.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 211

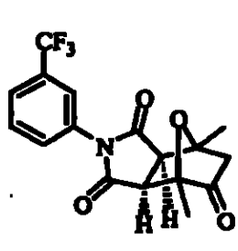
4-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4,6,7-trimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-pirrolo[3,4-c]piridina-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (211)

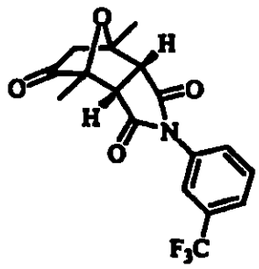


2,4,5-Trimetil oxazol (0.48 mL, 4.14 mmol) se disolvió en tolueno (2.0 mL) y se agregó 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometil-benzonitrilo (1.0 g 3.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75°C bajo nitrógeno durante 2.5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se enjuagó con tolueno para producir 0.51 g (rendimiento 35%) de compuesto **211** como un sólido gris claro. El análisis NMR reveló que compuesto **211** era un isómero (exo/endo); no obstante, no pudo determinarse la identidad del isómero mediante análisis NMR. HPLC: 100% a 2.85 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 378.42 $[M+H]^+$.

Ejemplo 212

(3aα,4 β,7β,7aα)-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3,5(2H,4H)-triona & (3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3,5(2H,4H)-triona (212i & 212ii, respectivamente)



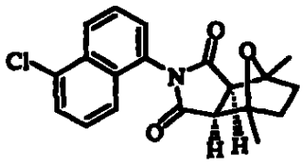


2,2-Dimetil-3(H)-furanona (0.500 g, 4.46 mmol) y 1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diona (1.07 g, 4.46 mmol) se suspendieron en tolueno (20 mL) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 110°C durante 4 horas y a continuación se enfrió a 25°C seguida por concentración *in vacuo*. El residuo resultante se purificó mediante

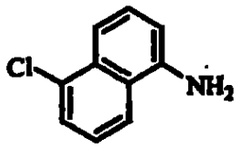
cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con cloruro de metileno para producir 0.411 g de compuesto **212i** como un sólido blanco y 0.193 g de compuesto **212ii** como un sólido blanco. Las asignaciones estructurales se confirmaron mediante experimentos NMR de protones 1-D NOE. Compuesto **212i:** HPLC: 100% a 2.817 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 376.0 $[M+Na]^+$. Compuesto **212ii:** HPLC: 100% a 3.013 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 354.02 $[M+H]^+$.

Ejemplo 213

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (213B)



A. 1-Amino-5-cloronaftaleno (213A)



A una solución de 1.74 g (6.06 mmol) del borofluoruro de diazonio (descrito en Ejemplo **208A**) en acetona (7 mL) se agregó 693 mg (7.00 mmol) de CuCl en pequeñas porciones. Una vez hubo cesado la evolución de nitrógeno, se retiró la acetona bajo presión reducida y el residuo se tomó en CH_2Cl_2 (30 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (30 mL), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y finalmente se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexano 0 a 15%) para producir 754 mg (70%) de 1-cloro-5-nitronaftaleno.

00513 TEF 619

El 1-cloro-5-nitronaftaleno sintetizado ya mencionado (540 mg, 2.6 mmol) se disolvió en 10 mL AcOH, seguido por tratamiento con 415 mg (7.43 mmol) de polvo de hierro y, posteriormente, se aciló con AC_2O (0.26 mL, 2.73 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo **209A** para producir 543 mg (95%) de 1-acetamino-5-cloronaftaleno.

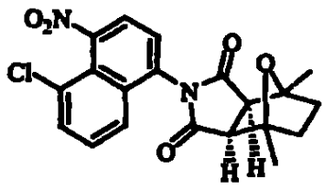
Una solución del 1-acetamino-5-cloronaftaleno sintetizado ya mencionado (52 mg, 0.24 mmol) en 3 mL EtOH se calentó a reflujo y se trató con 0.5 mL de solución de NaOH acuoso al 40%. La mezcla se hizo refluir hasta que no puedo detectarse más material inicial, se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se tomó en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con H_2O (25 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para arrojar 41 mg (98%) de compuesto **213A** como un sólido blanco.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (213B)

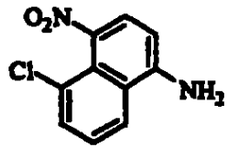
Compuesto **213A** (24 mg, 0.14 mmol) se hizo reaccionar en un tubo sellado con compuesto **20A** (29 mg, 0.15 mmol), $MgSO_4$ (36 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (100 µL, 0.71 mmol) en 250 µL tolueno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo **208C** para producir, tras purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min), 27 mg (40%) de compuesto **213B** como un sólido blanco. HPLC: 98% a 1.82 min (tiempo de retención) (YMC S5 TurboPack Pro columna 4.6 x 33 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 2 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 356.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 214

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Cloro-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (214B)



A. 1-Amino-5-cloro-4-nitronaftaleno (214A)



1-Acetamino-5-cloronaftaleno (150 mg, 0.68 mmol, preparado como se describe en Ejemplo **213A**) se disolvió en 1 mL AcOH y se trató con 82 µL de HNO_3 rojo fumante y, posteriormente, se desaciló con 1 mL solución de NaOH acuoso al 40% en 3 mL EtOH de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo **209A** para proporcionar 49 mg (32%) de compuesto **214A** como un sólido amarillo.

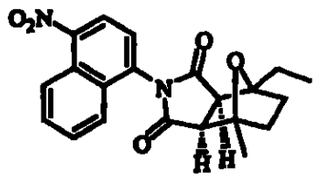
B. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Cloro-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (214B)

Compuesto **214A** (27 mg, 0.12 mmol) se hizo reaccionar en un tubo sellado con compuesto **20A** (26 mg, 0.13 mmol), $MgSO_4$ (32 mg, 0.27 mmol) y Et_3N (88 µL, 0.63 mmol) en 250 µL tolueno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo **208C** para producir, tras purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min) 22 mg (45%) de compuesto **214B** como un sólido amarillo. HPLC: 24% a 3.06 min & 76% a 3.25 min (atropisómeros, tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 418.0 $[M+NH_4]^+$.

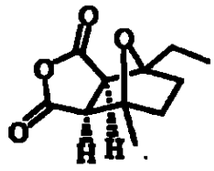
621

Ejemplo 215

(3aα,4β,7β,7aα)-4-Etilhexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (215B)



A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-Etilhexahidro-7-metil-4,7-epoxiisobenzofurano-1,3-diona (215A)



2-Etil-5-metilfurano (1.89 mL, 15.3 mmol) se disolvió cloruro de metileno (10 mL) y se agregó anhídrido maleico (1.00 g, 10.2 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 horas y luego se concentró *in vacuo*. El biciclo crudo resultante se disolvió en EtOAc (50 mL) y se agregó 10% Pd/C (0.40 g). A continuación se introdujo hidrógeno a través de un balón. Transcurridas 4 horas, la reacción se filtró a través de celita, enjuagando con EtOAc. La concentración *in vacuo* produjo el compuesto crudo **215A** (1.93 g) como un sólido blanco. Este material se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación.

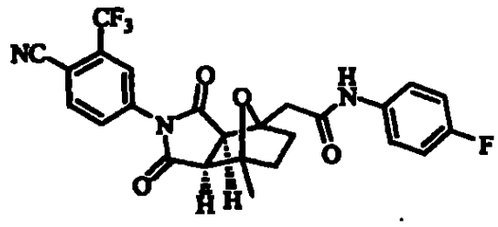
B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-Etilhexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (215B)

Compuesto **215A** (0.168 g, 0.798 mmol) y 4-nitro-1-naftalamina (0.10 g, 0.53 mmol) se suspendieron en tolueno (0.8 mL) y se agregaron TEA (0.2 mL) y sulfato de magnesio (0.1 g). La mezcla se calentó a 135°C en un tubo sellado durante 18 horas. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se filtró, enjuagando con cloroformo. La concentración produjo el producto crudo el cual se purificó mediante TLC preparativa en SiO_2 eluyendo con cloruro de metileno. Esto produjo

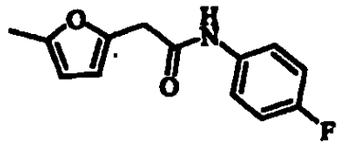
compuesto **215B** (0.077 g) como un sólido amarillo. HPLC: 100% a 3.260 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 381.05 $[M+H]^+$.

Ejemplo 216

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-N-(4-fluorofenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida (216B)



A. N-(4-Fluorofenil)-5-metil-2-furanacetamida (216A)



Ácido 5-metil-2-furanoacético (1.00 g, 7.14 mmol, sintetizado como se describe en WO 9507893, Ejemplo 19) se disolvió en CH_3CN/DMF (4:1, 25 mL); seguidamente se agregaron 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (1.37 g, 7.14 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0.972 g, 7.14 mmol) seguidos por 4-fluoroanilina (0.676 mL, 7.14 mmol). Transcurridas 3 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con 1 N HCl (1 x 30 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 x 30 mL), salmuera (1 x 40 mL) y se secó sobre sulfato de sodio. Compuesto **216A** (1.581 g) se aisló como una espuma amarilla luego de concentración *in vacuo*. No fue necesaria purificación adicional. HPLC: 78% a 2.647 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

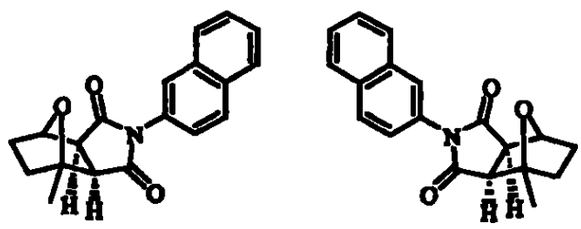
B. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1 -naftalenil)-N-(4-fluorofenil)

octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida (216B)

Compuesto **216A** (0.200 g, 0.858 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (0.164 g, 0.66 mmol) se disolvieron en benceno y se calentaron a 60°C durante 14 horas. La reacción se enfrió luego y se concentró *in vacuo*. El aceite anaranjado resultante se disolvió en EtOAc (15 mL) y se agregó 10% Pd/C (0.050 g). A continuación se introdujo hidrógeno a través de un balón. Transcurridas 3 horas, la reacción se filtró a través de celita enjuagando con EtOAc y se concentró *in vacuo*. El material crudo resultante se purificó mediante TLC preparativa en sílice eluyendo con 5% acetona en cloruro de metileno para producir 0.166 g de compuesto **216B** como un sólido blanco. Espectroscopia NMR mostró únicamente un solo isómero que se determinó ser exo mediante experimentos NOE. HPLC: 95% a 3.200 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 484.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 217

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, enantiómero de elución más rápida & (3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, enantiómero de elución más lenta (217i & 217ii, respectivamente)

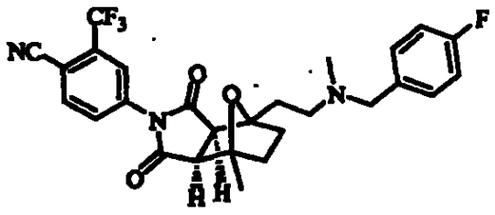


El compuesto racémico **137** se separó en los antípodas individuales mediante cromatografía líquida quiral de fase reversa. Se utilizó una

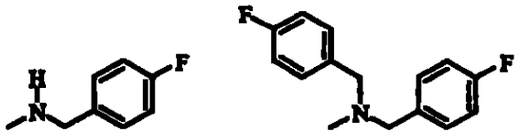
columna Chiralpak AD-R (4.6 x 250 mm) eluyendo con 70% acetonitrilo/30% agua a 1 mL/min. Se empleó detección UV a 220 nm. El isómero de elución más rápida, compuesto **217i** (tiempo de retención = 15.66 min), se determinó ser 99.9% ee y el isómero de elución más lenta, compuesto **217ii** (tiempo de retención = 15.66 min) fue 99.6% ee mediante cromatografía analítica quiral de fase reversa.

Ejemplo 218

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(4-Fluorofenil)metil]metilamino]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (218B)



A. (4-Fluorobencil)metilamina & Bis(4-fluorobencil)metilamina (218A & 218A')



218A **218A'**

Compuestos **218A & 218A'** se elaboraron de acuerdo con el procedimiento descrito en Singer, *y colaboradores, J. Med. Chem.* **29**; 40-44 (1986). Se hizo refluir bromuro de 4-fluorobencilo (189 mg, 1.00 mmol) en una solución de etanol (1.5 mL) y metilamina (5 mL, 2 M solución en MeOH) durante 3 horas. Se agregó una porción adicional de metilamina (2 mL) y la mezcla se hizo refluir durante una hora más. La solución se enfrió y se concentró *in vacuo*, y el residuo se disolvió en una mezcla de 2N HCl (3 mL) y éter (1.5 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de éter. La solución acuosa se enfrió a 0°C, se titró a pH 11 con NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos se secaron

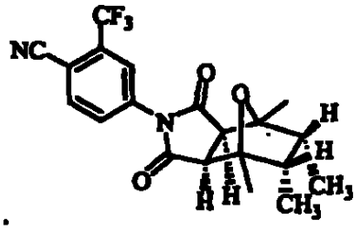
sobre $MgSO_4$ y se concentraron para producir 120 mg de una mezcla 2.5:1 de compuestos **218A** y compuesto **218A'** respectivamente. La mezcla cruda se utilizó sin posterior purificación.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(4-Fluorofenil)metil]-B. metilamino]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (218B)

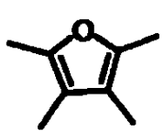
Una solución de compuesto **36** (34.3 mg, 0.075 mmol) y compuestos **218A & 218A'** (21 mg, ~0.088 mmol (de **218A**)) en tolueno (0.4 mL) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 25% acetona/75% CH_2Cl_2 produjo 30 mg (0.058 mmol, 77.7%) de **218B** como un sólido amarillo. HPLC: 99% a 2.46 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 516.26 $[M+ H]^+$.

Ejemplo 219

(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,5,6,7-tetrametil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (219D)



A. 2,3,4,5-Tetrametilfurano (219A)



Compuesto **219A** se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en Hancock *y colaboradores, J. Org. Chem.* **42**,1850-1856 (1977)

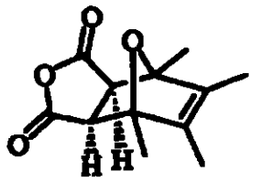
626 00626

& Amarnath, *y colaboradores, J. Org. Chem.*, **60**, 301-307 (1995). Se hizo refluir 2-propanona (100 mL, 1.1 mol) sobre PbO_2 (26.7 g, 0.11 mol) durante 28 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con acetona.

El filtrado se concentró bajo presión reducida para retirar la acetona y luego se destiló a 20 Torr. La fracción resultante entre 100-120°C se recogió para producir 6.75 g (42.5%) de 3,4-dimetilhexano-2,5-diona como un aceite amarillo claro.

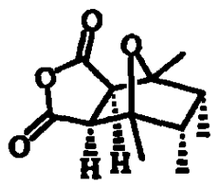
Una solución de 3,4-dimetilhexano-2,5-diona (3.00 g, 21.1 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (401 mg, 2.11 mmol) en benceno (30 mL) se calentó a reflujo en una trampa Dean-Stark durante la noche. La mezcla de reacción se destiló a presión atmosférica para retirar el exceso de benceno. La mezcla restante se transfirió a un matraz más pequeño y se destiló a presión atmosférica. La fracción resultante entre 80-100°C se recogió para producir 509 mg (19%) de compuesto **219A** como un aceite amarillo claro.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-Etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,5,6,7-tetrametil-4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona (219B)



Una solución de compuesto **219A** (400 mg, 3.22 mmol) y anhídrido maleico (442 mg, 4.51 mmol) en Et_2O (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se puso entonces en un congelador durante 5 días, tiempo tras el cual los cristales resultantes se recogieron y secaron para producir 0.26 g (37%) de compuesto **219B** como cristales marrón. El compuesto crudo **219B** se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

C. (3aα,4β,5α,6α,7β,7aα)-4-Etilhexahidro-4,5,6,7-tetrametil-4,7-epoxiisobenzofuran-1,3-diona (219C)



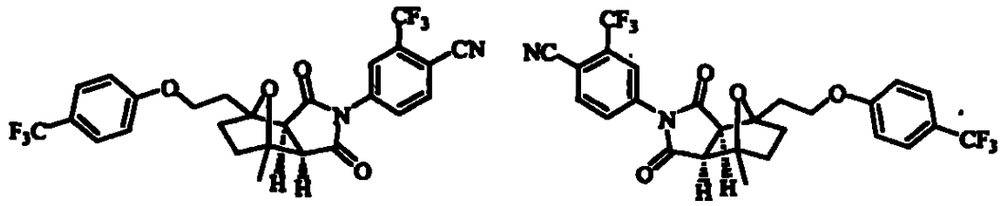
Una solución de compuesto **219B** (120 mg, 0.545 mmol) y 10% Pd/C (24 mg, cat.) en EtOAc (2 mL) se agitó bajo un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida para producir 100 mg (0.446 mmol, 81.9%) de compuesto **219C** como un sólido blanco, que se transfirió sin purificación adicional.

D. (3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,5,6,7-tetrametil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (219D)

Una solución de compuesto **219C** (44.4 mg, 0.2 mmol), 5-amino-2-cianobenzotrifluoruro (45 mg, 0.24 mmol), TEA (0.04 mL) y $MgSO_4$ (20 mg) en tolueno (0.2 mL) se calentó a 135°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 40% EtOAc/hexanos seguido de lavado del sólido resultante con MeOH produjo 17 mg (0.043 mmol, 21.7%) de compuesto **219D** como un sólido blanco. HPLC: 90% a 3.11 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 391.2 $[M- H]^-$.

Ejemplo 220

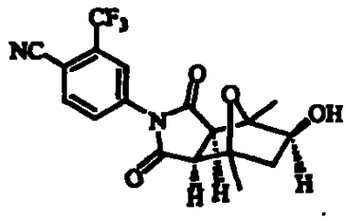
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, antípoda de elución más rápida & (3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, enantiómero de elución más lento (220i & 220ii, respectivamente)



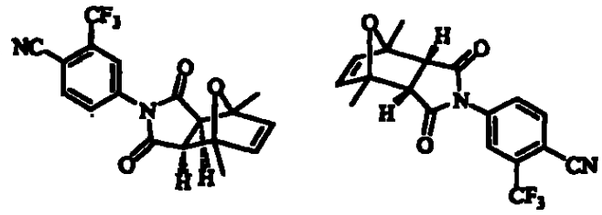
El compuesto racémico **35** se separó en los antípodas individuales mediante cromatografía líquida de fase normal quiral. Se utilizó una columna Chiralpak AD (50 x 500 mm) eluyendo con 85% hexanos/7.5% metanol/7.5% etanol, @ 50mL/min. Se empleó detección UV a 220 nm. Se determinó que el isómero de elución más rápida compuesto **220i** (tiempo de retención = 55.86 min) tenía 95.8% ee ($[\alpha]_D^{25}$ = -53.02°, C = 3.134 mg/cc en CH_2Cl_2) y el isómero de elución más lenta compuesto **220ii** (tiempo de retención = 62.86 min) fue 86% ee ($[\alpha]_D^{25}$ = +48.74°, C = 2.242 mg/cc en CH_2Cl_2) mediante cromatografía de fase normal quiral analítica.

Ejemplo 221

(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (221 B)



A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-(hexahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (221 Ai) & (3aα,4α,7α,7aα)-4-(hexahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo(221Aii)



Una solución de 2,5-dimetilfurano (0.8 mL, 7.51 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (sintetizado

00523 187 629

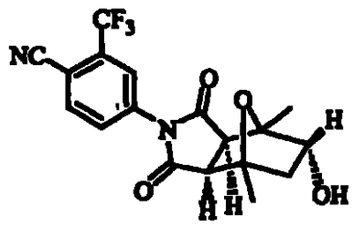
como se describe en Ejemplo 1B) (1.00 g, 3.75 mmol) en benceno (4 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se puso en una bomba de alto vacío hasta que el aceite se solidificó para producir una mezcla 3:1 (determinada mediante LC y NMR) de compuestos **221Ai & 221Aii**, respectivamente, como un sólido café, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

B. (3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (221 B)

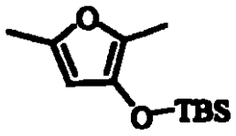
BH_3•THF (3.75 mL, 3.75 mmol, 1M en THF) se agregó a una solución de compuestos crudos **221Ai & 221Aii** (3.75 mmol) en THF (12.5 mL) a 0°C. Una vez consumido el material inicial, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió luego en tolueno (12.5 mL), se agregó Me_3NO (845 mg, 11.25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se agregó a H_2O y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 75% EtOAc/hexanos produjo 0.354 g (25%) de compuesto **221 B** como un polvo marrón. HPLC: 90% a 2.45 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 381.11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 222

(3aα,4β,5α,7β,7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (222D)

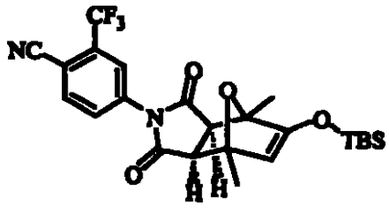


A. 3-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-2,5-dimetilfurano (222A)



2,5-Dimetil-3(3H)-furanona (2.00 g, 17.8 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (180 mL). Se agregó TEA (7.43 mL, 53.5 mmol) seguido por TBSOTf (4.92 mL, 21.4 mmol) a 25°C. Transcurrida 1 hora, la reacción se concentró *in vacuo* y la lechada resultante se hizo pasar a través de una columna de gel acondicionada con 3% TEA en hexanos. El producto se eluyó con 3% TEA/hexanos para producir 3.6 g de compuesto **222A** como un aceite anaranjado que se empleó directamente en reacciones posteriores.

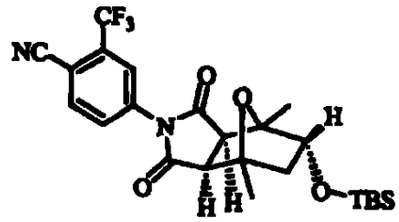
B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[5-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (222B)



4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (1.00 g, 3.85 mmol) se disolvió en benceno (5.0 mL) y se agregó el compuesto **222A** (1.30 g, 5.77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas y luego se enfrió a 25°C. A continuación la solución se concentró *in vacuo* para producir compuesto **222B** como un aceite amarillo el cual se llevó a la siguiente reacción sin purificación. HPLC: 60% a 4.013 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía

0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

C. (3aα,4β,5α,7β,7aα)-4-[5-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi] C. octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (222C)



El compuesto crudo **222B** (3.85 mmol) se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se agregó 10% Pd/C (1.20 g). Seguidamente se introdujo hidrógeno a través de un balón. Transcurridas 24 horas, la reacción se filtró a través de celita enjuagando con acetato de etilo y se concentró *in vacuo* para producir un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/acetona (0% -1% - 2% acetona) para producir compuesto **222C** como un sólido amarillo (0.710 g). HPLC: 100% a 4.160 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 517.6$[M+Na]^+$.

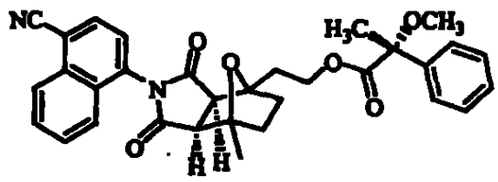
D. (3aα,4β,5α,7β,7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (222D)

Compuesto **222C** (0.040 g, 0.081 mmol) se disolvió en THF (1.0 mL) y se agregó HF•Piridina (0.5 mL). Transcurridas 2 horas, la reacción se vertió cuidadosamente en $NaHCO_3$ acuoso saturado frío. La mezcla se extrajo entonces con cloruro de metileno (3x10 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con 1 N HCl (1 x 10 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración *in vacuo* produjo compuesto **222D** como un sólido amarillo (0.031 g). Experimentos NOE confirmaron el

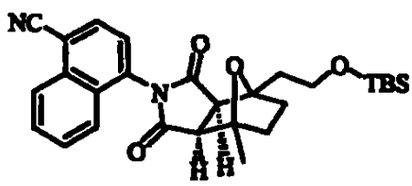
isómero asignado. HPLC: 98% a 2.777 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 403.06 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 223

Ácido (αR)-α-metoxibencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil éster (223C)



A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil] octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (223A)

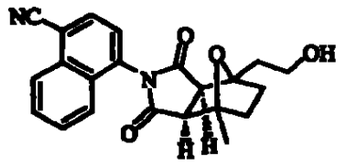


Una solución de 4-amino-1-naftalenocarbonitrilo (19.2 g, 114 mmol) y anhídrido maleico (14.0 g, 113 mmol) en AcOH (230 mL) se calentó a 115 °C durante 12 horas. Luego de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, a continuación se diluyó con CH_2Cl_2 (2.5 L). Se lavó la capa orgánica 3X con H_2O (3 L), 1X con Na_2CO_3 acuoso saturado (1 L) y 1X con salmuera (1 L), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a ~200 mL bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en resina de intercambio de cationes (60 g, CUBX13M6 de United Chemical Technologies) eluyendo con CH_2Cl_2 produjo 25.0 g (88%) de 4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo como un sólido amarillo. HPLC 96% a 2.48 min (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol

acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 249.25 $[M+H]^+$.

4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (1.00 g, 4.03 mmol) se suspendió en benceno (6.0 mL) en un tubo sellado y se agregó compuesto **204A** (1.11 g, 5.24 mmol). La reacción se calentó a 60°C durante 16 horas y luego se enfrió a 25°C. El benceno se retiró in vacuo para producir un sólido amarillo. El sólido se disolvió acetato de etilo (40 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.300 g). Seguidamente se introdujo hidrógeno a través de un balón. Transcurridas 4 horas, la reacción se filtró a través de celita enjuagando con acetato de etilo. La concentración *in vacuo* produjo un sólido amarillo pálido el cual se purificó mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con acetona/cloroformo (0% -1.5% - 3% acetona) para producir compuesto **223A** (1.53 g) como una espuma amarilla. HPLC: 86% a 4.173 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (223B)



Compuesto **223A** (1.37 g, 2.97 mmol) se disolvió en THF (8.0 mL) y se transfirió a una botella de polipropileno y se enfrió a 0°C. Seguidamente se agregó HF•Piridina (2.0 mL). Tras 20 min, la reacción se vertió cuidadosamente en bicarbonato de sodio acuoso saturado frío y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Los orgánicos se lavaron entonces con 1 N HCl y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración *in vacuo* produjo el compuesto **223B** (0.99 g) como una espuma amarilla la

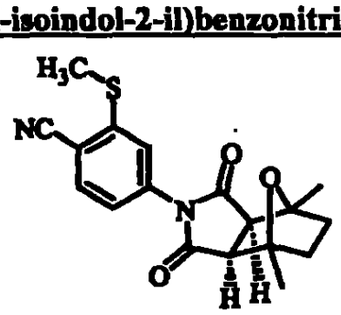
cual no se purificó más. HPLC: 96% a 2.443 y 2.597 (atropisómeros) min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 399.02 $[M+Na]^+$.

C. Ácido (αR)-α-metoxibencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil éster (223C)

Compuesto **223B** (0.200 g, 0.575 mmol) se agregó a una solución de WSDCC (0.138 g, 0.719 mmol) y ácido (R)-mandélico (0.096 g, 0.575 mmol) en diclorometano (6.0 mL). A continuación se agregó 4-DMAP (0.005 g) y la reacción se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla se diluyó luego con diclorometano y se lavó con 1 N HCl (2 x 10 mL), una vez con bicarbonato de sodio (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración *in vacuo* produjo compuesto **223C** (0.220 g) como un sólido amarillo el cual no se purificó más. HPLC: 100% a 3.283 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 547.26 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 224

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(Metiltio)-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo (224)

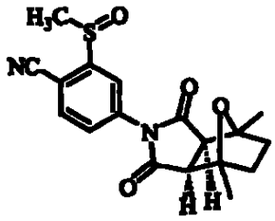


4-Amino-2-(metiltio)benzonitrilo (100 mg, 0.61 mmol, sintetizado como se describe en EP 40931 A1) se hizo reaccionar en un tubo sellado

con compuesto **20A** (131 mg, 0.67 mmol), $MgSO_4$ (161 mg, 1.34 mmol) y Et_3N (0.44 mL, 3.17 mmol) en 0.50 mL tolueno de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo **208C** para producir, luego de purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min), 137 mg (0.40 mmol, 66%) de compuesto **224** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 2.73 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 401.0 $[M-H+OAc]^-$.

Ejemplo 225

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(Metilsulfinil)-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo (225)

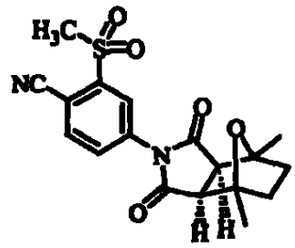


A una suspensión glacial de compuesto **224** (30 mg, 0.09 mmol) en 2 mL de H_2O/MeOH (1:1) se agregó oxona (80 mg, 0.26 mmol) en una porción sólida. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 0°C antes de diluirse con H_2O (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para arrojar un residuo que se purificó filtrando el material a través de una almohadilla corta de gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 para producir 32 mg (0.09 mmol, 100%) de compuesto **225** como un aceite incoloro. HPLC: 99% a 2.01 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 376.0 $[M+NH_4]^+$.

636 1911
00530

Ejemplo 226

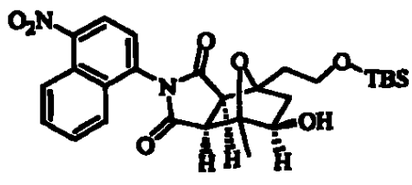
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(Metilsulfonil)-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo (226)



A una solución de compuesto **225** (48 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregó *m*CPBA (145 mg, mezcla al 50%, 0.42 mmol) en una porción sólida. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 horas momento en el cual no pudo detectarse más material inicial mediante HPLC. La reacción se extinguió mediante la adición de solución de $NaHCO_3$ saturado (5 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El residuo restante se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min) para proporcionar 48 mg (0.13 mmol, 92%) de compuesto **226** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 2.07 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 392.0 $[M+NH_4]^+$.

Ejemplo 227

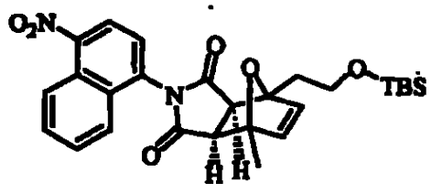
(3aα,4β,5β,7β,7aα)-7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil] oxi]etil]hexahidro-5-hidroxi-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (227B)



637 195

00:31

A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (227A)



Una solución de compuesto **204A** (455 mg, 1.894 mmol, 2 eq) y 1-[4-nitronaftaleno]-1H-pirrol-2,5-diona (254 mg, 0.947 mmol, 1 eq) (preparado como se describe para 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo, Ejemplo 223A) en benceno (2 mL) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir compuesto crudo **227A** como un sólido café, el cual se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

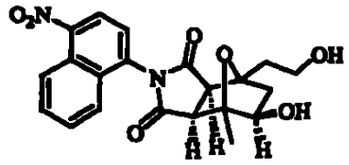
B. (3aα,4β,5β,7β,7aα)-7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil] hexahidro-5-hidroxi-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (227B)

BH_3•THF (0.95 mL, 0.95 mmol, 1M en THF, 1 eq) se agregó a una solución de compuesto crudo **227A** (0.95 mmol, 1 eq) en THF (2 mL) a 0 °C. Una vez consumido el compuesto **227A**, como se evidenció por HPLC, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió seguidamente en tolueno (2 mL), se agregó Me_3NO (71 mg, 2.84 mmol, 3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se agregó a H_2O y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con una mezcla de 75% EtOAc/hexanos, produjo 130.2 mg (26%) de compuesto **227B** como un sólido café. HPLC: 94% a 3.92 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol

acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 527.5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 228

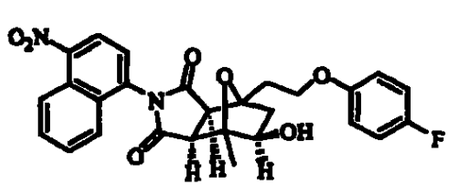
(3aα,4β,5β,7β,7aα)-Hexahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(4-nitro-1 -naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (228)



Una mezcla de TBAF (0.3 mL, 0.296 mmol, 1 M solución en THF) y HF (0.3 mL, 50% en H_2O) en CH_3CN (6 mL) se agregó a una solución de **227B** (104 mg, 0.197 mmol) en THF (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez consumido el material inicial, como se evidenció mediante TLC, se agregaron H_2O y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1X) y salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 5% MeOH/CH_2Cl_2 produjo 61.2 mg (75%) de compuesto **228** como un sólido amarillo. HPLC: 99% a 2.47 min (tiempo de retención) (YMC S5 CDS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 411.2$[M-H]^-$.

Ejemplo 229

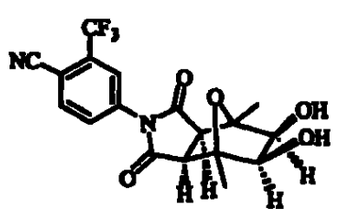
(3aα,4β,5β,7β,7aα)-7-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]hexahidro-5-hidroxi-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (229)

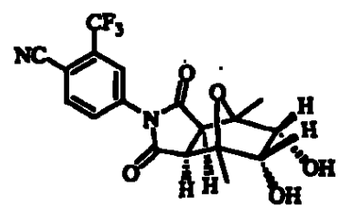


DBAD (37.7 mg, 0.164 mmol) se agregó a una solución de PPh_3 (43 mg, 0.164 mmol) en THF (1 mL). Luego de agitar durante 10 mins, se agregó 4-fluorofenol (18.3 mg, 0.164 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. Se agregó una solución de compuesto **228** (45 mg, 0.109 mmol) en THF (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. HPLC mostró que la mezcla de reacción cruda contenía en su mayor parte diol inicial (compuesto 228), de modo que esta mezcla se agregó a una mezcla preformada como antes de PPh_3 (86 mg), DBAD (75.4 mg) y fenol (36.6 mg) en THF (4 mL) a temperatura ambiente. Se continuó la agitación hasta que se consumió la totalidad del compuesto **228**. Seguidamente la reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía preparativa [HPLC a 15.2 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS A columna 20 x 100 mm, 10-90% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm)] produjo 25.0 mg (45%) de compuesto **229** como un sólido amarillo pálido. HPLC: 99% a 3.53 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 505.2 $[M-H]^-$.

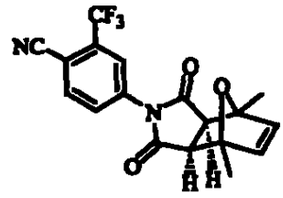
Ejemplo 230

(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5,6-dihidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo & (3aα,4β,5α,6α,7β,7aα)-4-(Octahidro-5,6-dihidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (230Bi & 230Bii, Respectivamente)





A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4,7-dimetil,1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (230A)



3,5-Dimetil furano (1.23 mL, 11.54 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (2.00 g, 7.69 mmol) se disolvieron en benceno (10 mL) y se calentaron a 60°C durante 18 horas. Seguidamente se retiraron los orgánicos volátiles *in vacuo*. El compuesto crudo resultante **230A** se llevó sin purificación. HPLC: 71% a 3.007 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

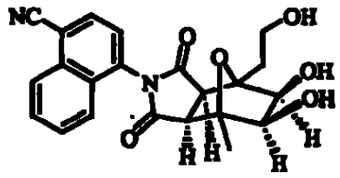
B. (3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5,6-dihidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-trifluorometil)benzonitrilo & (3aα,4β,5α,6α,7β,7aα)-4-(Octahidro-5,6-dihidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (230Bi & 230Bii)

Compuesto **230A** (0.100 g, 0.281 mmol) se disolvió en acetona y se agregó *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (solución acuosa al 50%, 0.100 mL, 0.42 mmol). Luego se agregó OsO_4 (solución acuosa al 4%, 0.014 mmol). Transcurridas 3 horas a 25°C, la reacción se concluyó y se agregó sulfito de sodio (0.250 g) con agitación vigorosa. Tras 15 min, se agregó salmuera (10 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron *in vacuo*. La mezcla de diol crudo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 18% acetona en cloroformo para producir 0.038 g de compuesto **230Bi** (cara beta) y 0.012 g de compuesto **230Bii** (cara alfa) como sólidos

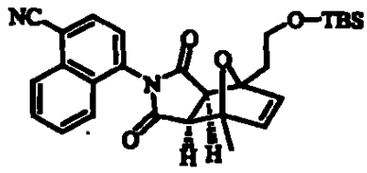
amarillos pálidos. Compuesto **230Bi**: HPLC: 100% a 2.567 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 397.08 $[M+H]^+$. Compuesto **230Bii**: HPLC: 100% a 2.417 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 397.08 $[M+H]^+$.

Ejemplo 231

(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5,6-dihidroxi-4-(hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (231C)



A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1.1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo (231A)

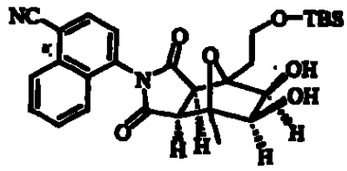


Compuesto **204A** (29.03 g, 120 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (20.0 g, 80.6 mmol) se suspendieron en benceno (80 mL) y se calentaron a 60°C durante 14 horas. La mezcla se concentró entonces *in vacuo* a 40°C durante 40 min. La lechada resultante se enfrió a 25°C y a continuación se suspendió en MeOH (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se enfrió entonces a 0°C durante 30 min y seguidamente se filtró enjuagando con MeOH frío. El sólido resultante se secó *in vacuo* para producir 26.1 g de

642

compuesto crudo **231A** como un sólido blanco. Se concentró la solución de metanol *in vacuo* y se re-suspendió en MeOH (50 mL) y se enfrió a -20°C durante 4 horas. La solución se filtró luego enjuagando con MeOH frío. El sólido resultante se secó *in vacuo* para producir 3.8 g de compuesto **231A** como un sólido blanco. HPLC: 95% a 4.227 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm)

B. (3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi] etil]octahidro-5,6-dihidroxi-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-soindol- 2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (231B)



Compuesto **231A** (0.400 g, 0.851 mmol) se disolvió en acetona (9.0 mL) y se agregó *N*-metilmorfolina-*N*-óxido (solución acuosa al 50%, 0.0.150 mL, 1.28 mmol). A continuación se agregó OsO_4 (solución acuosa al 4%, 0.043 mmol). Transcurridas 3 horas a 25°C, la reacción se concluyó y se agregó sulfito de sodio (1.0 g) con agitación vigorosa. Después de 15 minutos, se agregó salmuera (30 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron luego *in vacuo*. El diol crudo se purificó mediante cromatografía de destello en sílice eluyendo con 5-25% acetona en cloroformo para producir 0.355 g de compuesto **231B** como un sólido amarillo. HPLC: 93% a 3.903 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 522.00 $[M+H]^+$.

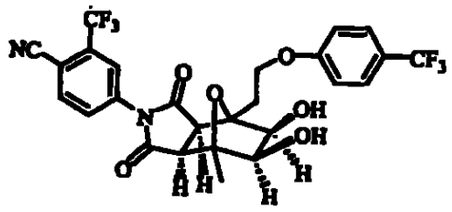
C. (3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5,6-dihidroxi-4-

(hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (231C)

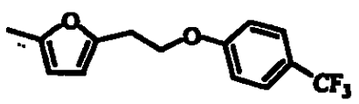
Compuesto **231B** (0.400 g, 0.766 mmol) se disolvió en THF (5.0 mL) y se transfirió a una botella de polipropileno y se enfrió a 0°C. Seguidamente se agregó HF•Piridina (1.0 mL). Tras 20 min, la reacción se vertió cuidadosamente en bicarbonato de sodio acuoso saturado frío y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Los orgánicos se lavaron entonces una vez con 1 N HCl y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración *in vacuo* produjo el compuesto **231C** (0.290 g) como una espuma amarilla el cual no se purificó más. HPLC: 92% a 2.273 y 2.423 (atropisómeros) min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 409.10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 232

(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5,6-dihidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, (232C)



A. 2-Metil-5-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]furano (232A)

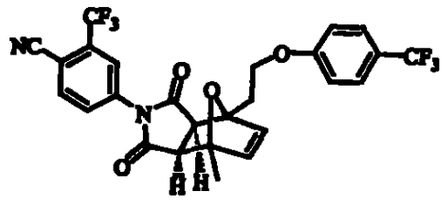


A una solución de trifenilfosfina (1.56 g, 5.95 mmol) en THF (40 mL) se agregó DBAD (1.37 g, 5.95 mmol). Tras 10 min, se agregó 4-trifluorometilfenol (0.964 g , 5.95 mmol). Luego de 10 minutos más, se agregó compuesto **21A** (0.500 g, 3.97 mmol). Transcurridas 14 horas a

644 00[illegible]88

25°C, la reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de destello en sílice eluyendo con cloroformo para producir 0.713 g de compuesto **232A** como un aceite transparente.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo(232B)



Compuesto **232A** (0.301 g, 1.15 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (0.220 g, 0.846 mmol) se suspendieron en benceno (1.5 mL) y se calentaron a 60°C durante 14 horas. La mezcla se concentró entonces *in vacuo* a 40°C durante 40 minutos. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de destello en sílice eluyendo con 10 - 0% hexanos en cloruro de metileno para producir 0.199 g de compuesto **232B** como un sólido amarillo. Compuesto **232B** se caracterizó como el diastereómero exo mediante experimentos NOE. HPLC: 94% a 3.993 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

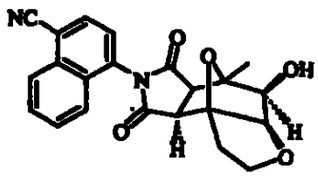
C. (3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5,6-dihidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, (232C)

Compuesto **232B** (0.075 g, 0.140 mmol) se disolvió en acetona (2.0 mL) y se agregó N-metilmorfolina-N-óxido (solución acuosa al 50%, 0.025 mL, 0.21 mmol). A continuación se agregó OsO_4 (solución acuosa al 4%, 0.007 mmol). Transcurridas 3 horas a 25°C, la reacción se concluyó y se agregó sulfito de sodio (0.25 g) con agitación vigorosa. Después de 15

minutos, se agregó salmuera (5 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron *in vacuo*. El diol crudo se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice, eluyendo con 10% acetona en cloroformo para producir 0.038 g de compuesto **232C** como un sólido amarillo. HPLC: 98% a 3.747 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 593.08 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 233

(3aα,4β,5β,5aβ,8aβ,8bα)-4-(Decahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,8a-epoxi-2H-furo[3,2-e]isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo, (233)

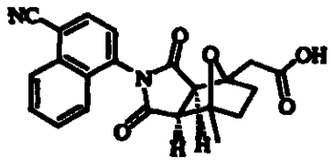


A una solución detrifenilfosfina (0.072 g, 0.276 mmol) en THF (3.0 mL) se agregó DBAD (0.063 g, 0.276 mmol). Después de 10 min, se agregó 4-cianofenol (0.033 g, 0.276 mmol). Transcurridos otros 10 minutos, se agregó compuesto **231C** (0.075 g, 0.184 mmol). Luego de 3 horas a 25°C, la reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante TLC preparativa en gel de sílice, eluyendo con 15% acetona en cloroformo para producir 0.068 g de compuesto **233** como un sólido blanco. HPLC: 95% a 2.430 y 2.560 min (atropisómeros) (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 391.09 $[M+HF]^+$.

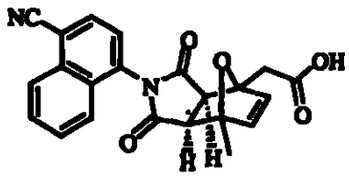
Ejemplo 234

Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acético, (234B)

646



A. Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acético (234A)



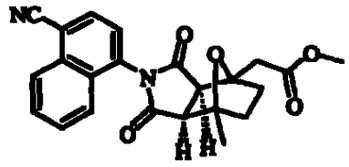
Ácido 5-metil-2-furanacético (0.500 g, 3.57 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (0.899 g, 3.57 mmol) se disolvieron en benceno (3.0 mL) y se calentaron a 60°C durante 2 horas y luego se enfriaron a 25°C. Transcurridas 12 horas, se precipitó de la solución un sólido blanco y se filtró y se enjuagó con éter dietílico para producir 1.20 g de compuesto **234A** como un sólido amarillo claro. NMR mostró únicamente un diastereómero. HPLC: 86% a 2.767 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 389.45 $[M+H]^+$.

B. Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acético, (234B)

Compuesto **234A** (1.1 g, 2.82 mmol) se disolvió en EtOH/EtOAc (1:1, 50 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.4 g) seguido por H_2 a tavés de un balón. Transcurridas 5 horas a 25°C, la reacción se filtró a través de celita enjuagando con EtOAc y se concentró *in vacuo* para producir 1.00 g de compuesto **234B** como un sólido amarillo. HPLC: 80% a 2.84 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 391.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235

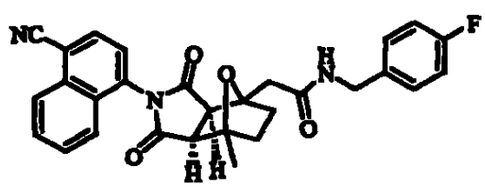
Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acético, éster metílico, (235)



Compuesto **234B** (0.050 g, 0.125 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2.0 mL), luego se agregó DCC (0.025 g, 0.125 mmol) seguido por HOAc (0.018 g, 0.125 mmol). Se agregó alcohol 4-fluorobencílico (0.014 mL, 0.125 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. Seguidamente la reacción se concentró in vacuo y se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, 10-90% metanol acuoso durante 15 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm). La purificación produjo 0.040 g de compuesto **235** como un sólido blanco, en lugar del éster bencílico esperado. No se conservó ninguno del ester bencílico anticipado mediante NMR o LC-MS. HPLC: 100% a 3.033 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 405.51 $[M+H]^+$.

Ejemplo 236

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-N-[(4-fluorofenil)metil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida, (236)

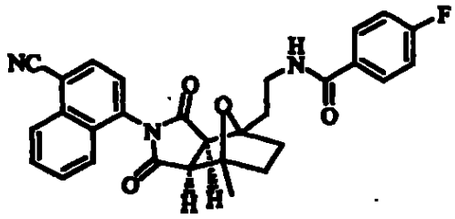


Compuesto **234B** (0.100 g, 0.256 mmol) se disolvió en acetonitrilo (4.0 mL). A continuación se agregaron HOAc (0.035 g, 0.256 mmol) y

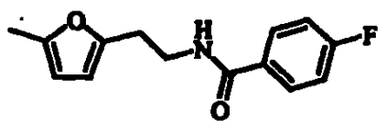
DCC (0.049 g, 0.256 mmol) seguidos por 4-fluorobencilamina (0.030 mL, 0.256 mmol). Transcurridas 4 horas a 25°C, la reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, 10-90% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) para producir 0.085 g de compuesto **236** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 3.277 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 498.43 $[M+H]^+$.

Ejemplo 237

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]-4-fluorobenzamida, (237B)



A. 4-Fluoro-N-[2-(5-metil-2-furanil)etil]benzamida (237A)



Se agregó gota a gota cloruro de 4-fluorofenilacetilo (0.29 mL, 2.44 mmol) a una solución de β-(5-metil-2-furanil)etanamina (300 mg, 2.44 mmol, elaborada de acuerdo con el procedimiento de Yur'ev, Yu. K. *Y colaboradores, J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* 33, 3444-8 (1963)) en THF (2.5 mL) a temperatura ambiente, luego se agregó gota a gota Et_3N (0.34 mL, 2.44 mmol). Una vez consumido el material inicial, como se evidenció mediante HPLC, la reacción se extinguió con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello eluyendo con gradiente 0%-50% EtOAc/hexano

649

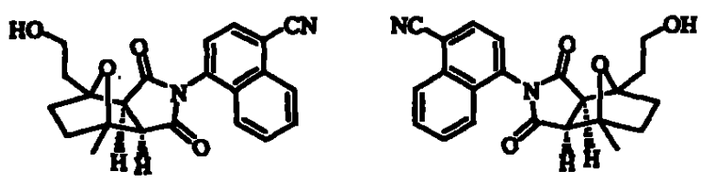
produjo 523 mg (95%) de compuesto **237A** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 2.84 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 248.15 $[M+H]^+$.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]-4-fluorobenzamida, (237B)

Una solución de compuesto **237A** (221.5 mg, 0.896 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (222.4 mg, 0.896 mmol) en benceno (4 mL) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió en EtOAc (30 mL). Se agregó 10% Pd/C (50 mg) y la mezcla se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello eluyendo con gradiente 25%-75% EtOAc/hexano produjo 160.3 mg (36%) de compuesto **237B** como un sólido blancuzco. HPLC: 97% a 3.13 & 3.23 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 498.11 $[M+H]^+$

Ejemplo 238

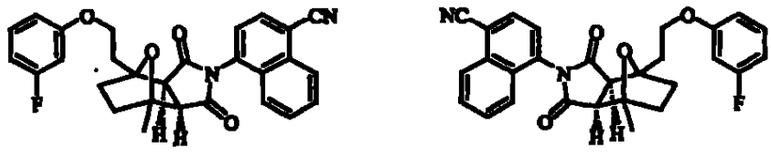
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo & [3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo. (238i & 238ii)



El compuesto racémico **223B** se separó en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral (CHIRALPAK AD 5 x 50 cm columna; eluyendo con 20% MeOH/EtOH (1:1) en heptano (isocrático) a 50 mL/min, @ 220 nm) para producir el compuesto de elución más rápida **238i** (HPLC Quiral: 13.54 min; CHIRALPAK AD 4.6 x 250 mm columna; eluyendo con 20% MeOH/EtOH (1:1) en heptano a 1 mL/min) y el compuesto de elución más lenta **238ii** (HPLC Quiral: 14.99 min; CHIRALPAK AD 4.6 x 250 mm columna; eluyendo con 20% MeOH/EtOH (1:1) en heptano a 1 mL/min). No se estableció la conformación absoluta para los compuestos **238i & 238ii**. Por simplicidad en la nomenclatura, el compuesto **238i** se designa aquí como teniendo una configuración "R" y el compuesto **238ii** como teniendo una configuración "S". Productos enantioméricamente puros derivados del compuesto **238i** se designan aquí como teniendo una configuración "R" y los productos enantioméricamente puros derivados del compuesto **238ii** se designan aquí como teniendo una configuración "S".

Ejemplo 239

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo &[3aS-(-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (239i & 239ii)



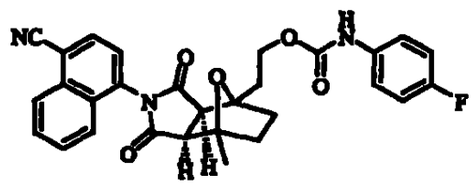
A una solución de trifenilfosfina (0.0524 g, 0.20 mmol) en THF (2.0 mL) se agregó DBAD (0.046 g, 0.2 mmol). Tras 10 min, se agregó 3-fluorofenol (0.018 mL, 0.2 mmol). Luego de 10 minutos más, se agregó el compuesto enantioméricamente puro **238i** (0.050 g, 0.133 mmol). Transcurridas 3 horas a 25°C, la reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante HPLC preparativa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm, 10-90%

651 005

metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.2% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) para producir 0.031 g de compuesto **239i** como un sólido blanco. Este proceso se repitió con el compuesto **238ii** como enantioméricamente puro para producir compuesto **239ii.** Compuesto **239i:** HPLC: 100% a 3.80 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 471.65 $[M+H]^+$, $[\alpha]_D^{25}$ = -47.371 (c = 4.412 mg/cc, CH_2Cl_2). Compuesto **239ii:** HPLC: 100% a 3.80 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 471.65 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{25}$=+24.3 (c = 4.165mg/cc,CH_2Cl_2).

Ejemplo 240

Ácido (4-fluorofenil) carbamico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1 -naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster, (240)

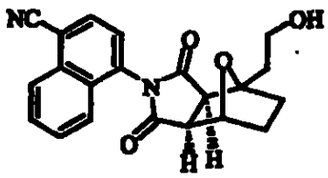


Compuesto **223B** (0.100 g, 0.279 mmol) se disolvió en dicloroetano (3.0 mL) y se agregó 4-fluorofenilisocianato (0.048 mL, 0.419 mmol) seguido por calentamiento a 60°C. Tras 2 horas, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con cloruro de metileno. La mezcla se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y a continuación los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El material crudo se purificó mediante cromatografía de destello en sílice eluyendo con 15% acetona en cloroformo para producir 0.098 g de compuesto **240** como una espuma amarilla. HPLC: 98% a 3.320 y 3.457 min (atropisómeros) (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min,

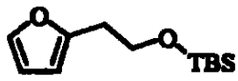
monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 514.13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 241

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo, (241 D)

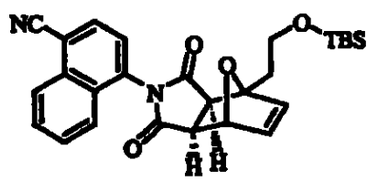


A. 2-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]furano (241A)



2-(2-Hidroxietil)furano (1.00 g, 8.93 mmol, Ejemplo **255A**) se disolvió en DMF a 25°C y se agregó imidazol (0.790 g, 11.61 mmol). Seguidamente se agregó TBSCI (1.35 g, 8.93 mmol) en porciones durante 5 minutos. Transcurridas 2 horas, la reacción se vertió en éter dietílico (300 mL) y se lavó consecutivamente con agua (1 x 100 mL), 1 N HCl (1 x 100 mL), y salmuera (1 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron entonces sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. El compuesto **241A** se aisló como un aceite transparente (1.77 g) y se tomó sin purificación. HPLC: 100% a 4.233 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (241 B)

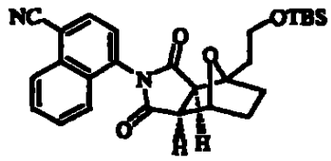


4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (0.721 g, 3.40 mmol) se suspendió en benceno (5.0 mL) en un tubo sellado y

653 00547

compuesto **241A** (1.00 g, 4.42 mmol) se agregó. La reacción se calentó a 60°C durante 16 horas y luego se enfrió a 25°C. El benceno se retiró *in vacuo* para producir un sólido amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía de destello en sílice eluyendo con 1-5% acetona en cloroformo para producir 1.37 g de compuesto **241B** como un sólido amarillo. Experimentos NMR confirmaron la asignación del isómero exo. HPLC: 100% a 4.030 y 4.110 (atropisómeros) min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm).

C. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil] octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (241 C)



El compuesto **241B** (0.500 g, 1.14 mmol) se disolvió en acetato de etilo (40 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.200 g). Seguidamente se introdujo hidrógeno a través de un balón. Transcurridas 4 horas, la reacción se filtró a través de celita, se enjuagó con acetato de etilo y se concentró *in vacuo* para producir un sólido amarillo pálido, el cual se purificó mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con acetona/cloroformo (0% - 1.5% - 3% acetona) para producir compuesto **241C** (0.450 g) como una espuma amarilla.

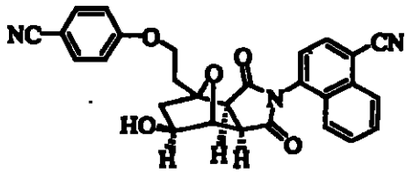
D. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo, (241 D)

Compuesto **241C** (0.283 g, 0.50 mmol) se disolvió en una solución de 2% 12N HCl en etanol absoluto (10 mL). Transcurrida 1 hora, la reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo

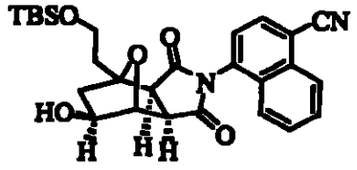
con cloruro de metileno (4 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para producir 0.211 g de compuesto **241D** como un sólido blanco. HPLC: 100% a 2.14 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 363.45 $[M+H]^+$.

Ejemplo 242

(3aα,4β,6β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo, (242C)



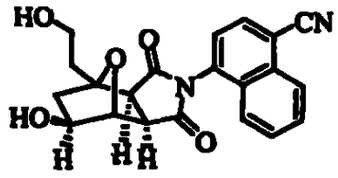
A. (3aα,4β,6β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi] etil]octahidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (242A)



Compuesto **241B** (1.00 g, 2.28 mmol) y catalizador de Wilkinson (0.105 g, 0.114 mmol) se agitaron rápidamente bajo vacío a 25°C durante 1 hora y luego se purgaron con N_2. A continuación se agregó THF (30 mL) seguido por catecolborano (0.487 mL, 4.57 mmol) una vez disuelta completamente la olefina. Transcurrida 1 hora, la reacción se enfrió a 0°C y se agregó un tampón de fosfato de pH 7.2 (33 mL) seguido por EtOH (13 mL) y H_2O_2 (solución acuosa al 30%, 3.0 g). Luego de 3 horas a 0°C la reacción se concluyó mediante LC y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con una mezcla 1:1 de sulfito de sodio al 10% /1N NaOH (50 mL) y una vez con salmuera (50 mL). Todas las fases acuosas se combinaron y se extrajeron

con cloruro de metileno (50 mL) y la fase orgánica combinada con las extracciones previas. Seguidamente todos los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de destello en sílice eluyendo con 10-20% acetona en cloroformo para producir 0.634 g de compuesto **242A** como una espuma blanca. HPLC: 96% a 3.797 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 493.13 $[M+H]^+$

B. (3aα,4β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-6-hidroxi-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (242B)



Compuesto **242A** (0.400 g, 0.813 mmol) se disolvió en una solución de 2% 12N HCl en etanol absoluto (10 mL). Transcurrida 1 hora, la reacción se extinguió con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo* para producir 0.305 g de compuesto **242B** como un sólido blanco. HPLC: 90% a 2.043 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 379.09 $[M+H]^+$.

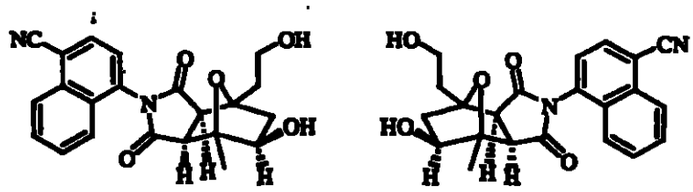
C. (3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 - naftalenocarbonitrilo, (242C)

A una solución de trifenilfosfina (0.054 g, 0.207 mmol) en THF (2.0 mL) se agregó DBAD (0.048 g, 0.207 mmol). Después de 10 min, se

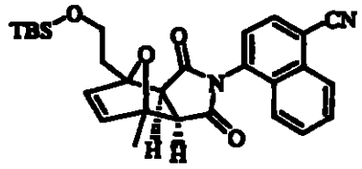
agregó 4-cianofenol (0.025 g, 0.207 mmol). Tras 10 minutos más, se agregó compuesto **242B** (0.050 g, 0.138 mmol). Luego de 3 horas a 25°C, la reacción se concentró *in vacuo* y se purificó mediante TLC preparativa TLC en sílice eluyendo con 25% acetona/cloroformo para producir 0.056 g de compuesto **242C** como un sólido blanco. HPLC: 90% a 2.987 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 480.10 $[M+H]^+$.

Ejemplo 243

[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo & [3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (243Di & 243Dii)



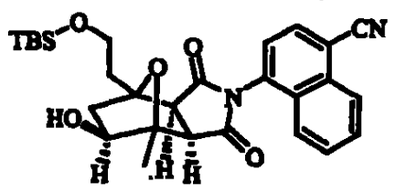
A. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (243A)



4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (18.3 g, 68.7 mmol) se agregó a una solución de compuesto **204A** (26.6 g, 110.6 mmol) en benceno (75 mL) y se calentó a 60°C durante la noche. Luego de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con MeOH (250 mL) agitando a 0°C durante 10 min. El sólido resultante se filtró, se lavó con MeOH frío (2 X 10 mL) y se secó para producir 26.7 g (79.5%) de compuesto **243A** como

un sólido amarillo. El análisis HPLC del sólido anterior reveló que era 95% puro (condiciones HPLC: 95% a 2.48 min (Phenomenex-prime S5-C18 columna, 4.6 x 50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm)). A continuación el filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido resultante se cromatografió, eluyendo con 3% acetona/$CHCl_3$, para producir 4.36 g adicionales de compuesto **243A** (13%), dando un rendimiento total final de 92.5%.

B. (3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo (243B)

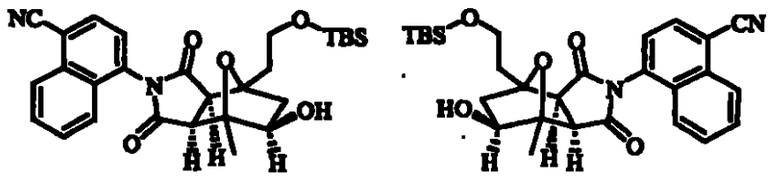


Una mezcla de **243A** (10 g, 20.46 mmol) y $RhCl(PPh_3)_3$ (0.947 mg, 1.02 mmol) se evacuó y llenó con argón (3X). Se agregó THF (200 mL) y una vez disueltos todos los particulados, se agregó lentamente gota a gota catecolborano (4.4 mL, 40.93 mmol). Cuando cesó la formación del producto, tal como se determinó mediante HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con tampón de fosfato (330 mL, pH 7.2), luego se agregaron EtOH (130 mL) y H_2O_2 (300 mL, solución acuosa al 30%). Una vez consumido el boronato, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N NaOH, 10% $NaHSO_3$ acuoso (1:1, 1X) y salmuera (1X). Los lavados combinados se extrajeron con CH_2Cl_2 (1X) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con gradiente 10% a 30% acetona/$CHCl_3$ durante 25 min produjo 7.1 g (68%) de **243B** como un sólido de color amarillo claro. Condiciones HPLC: 98% a 3.82 min (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4,

658
00652

detectando a 220 nm).

C. [3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil] oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo & [3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[[(1,1 -Dimetiletil)dimetilsilil]oxi] etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (243Ci & 243Cii)



El compuesto racémico **243B** se separó en los enantiómeros individuales mediante cromatografía líquida de fase normal quiral. Se utilizó una columna Chiralpak OD columna (50 x 500 mm), eluyendo con 13% EtOH/hexanos durante 99 min a 50mL/min detectando a 220 nm. El isómero de elución más rápida compuesto **243Ci** tuvo un tiempo de retención = 45 min y el isómero de elución más lenta compuesto **243Cii** tuvo un tiempo de retención = 66 min.

D. [3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo & [3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (243Di & 243Dii)

Compuesto **243Ci** (0.84g, 2.14 mmol) se disolvió en 2% 12 N HCl/EtOH (20 mL), se agitó durante 5 minutos y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 5-10% MeOH/CH_2Cl_2 produjo 0.57 g (88%) de **243Di**. Compuesto **243Di** que resultó del isómero de elución más rápida (**243Ci**) se determinó ser 99.7% ee mediante cromatografía de fase normal quiral

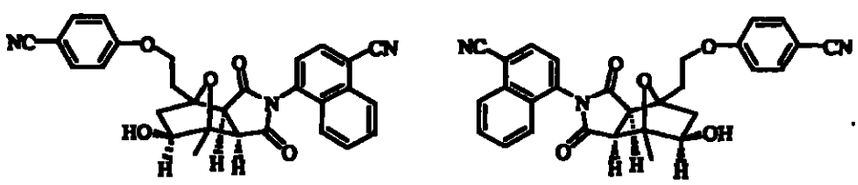
analítica. Condiciones HPLC: 99.7% a 2.17 min (Chiralcel OJ 44.6 X 250 mm, 10 micron, 40°C, 80% Heptano isocrático / 20% EtOH/MeOH (1:1), 1.0 mL/min., detección a 288 nm).

Compuesto **243Cii** (0.86 g, 2.19 mmol) se disolvió en 2% 12N HCl/EtOH (20 mL), se agitó durante 5 minutos y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 5-10% $MeOH/CH_2Cl_2$ produjo 0.60 g (90%) de **243Dii**. Compuesto **243Dii** que provenía del isómero de elución más lenta (**243Cii**) se determinó que tenía 87.1% ee mediante cromatografía de fase normal quiral analítica. Condiciones HPLC: 87.1% a 18.4 min (Chiralcel OJ 44.6 X 250 mm, 10 micrones, 40°C, 80% heptano isocrático / 20% EtOH/MeOH (1:1), 1.0 mL/min., detección a 288 nm).

No se determinó la conformación absoluta para los compuestos **243Di & 243Dii**. Por simplicidad en la nomenclatura, el compuesto **243Di** se designa aquí como teniendo una configuración "S" y el compuesto **243Dii** como teniendo una configuración "R". Productos enantioméricamente puros derivados del compuesto **243Di** se designan aquí como teniendo una configuración "S" y productos enantioméricamente puros derivados del compuesto **243Dii** se designaron aquí como teniendo una configuración "R".

Ejemplo 244

[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo & [3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (244i & 244ii)



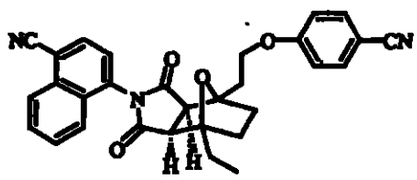
DBAD (26 mg, 0.115 mmol) se agregó a una solución de PPh_3 (30 mg, 0.115 mmol) en THF (0.65 mL). Luego de agitar durante 10 min, se

agregó 4-cianofenol (13.6 mg, 0.115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. Se agregó el compuesto **243Di** (30 mg, 0.076 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 30% acetona/70% $CHCl_3$ produjo 23.1 mg (0.047 mmol, 61.7%) de compuesto **244i.** Condiciones HPLC: 95% a 3.06 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 494.09 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D$ = 53.30°, C = 4.5 mg/cc en THF, @ 589 nm).

DBAD (26 mg, 0.115 mmol) se agregó a una solución de PPh_3 (30mg, 0.115 mmol) en THF (0.65 mL). Luego de agitar durante 10 min, se agregó 4-cianofenol (13.6 mg, 0.115 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min más. Se agregó compuesto **243Dii** (30 mg, 0.076 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 30% acetona/70% $CHCl_3$ produjo 20.3 mg (0.041 mmol, 54.2%) de compuesto **244ii.** Condiciones HPLC: 90% a 3.07 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 494.09 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D$ = -42.87°, C = 6.6 mg/cc in THF, @ 589 nm).

Ejemplo 245

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo. (245D)



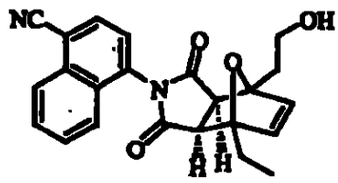
A. 2-Etil-5-(2-hidroxietil)furano (245A)



661

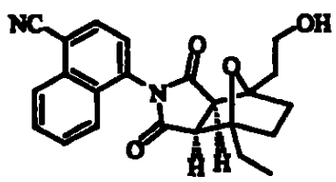
n-BuLi (2.5 M En hexano, 4.4 mL, 11 mmol) se agregó a una solución de 2-etilfurano (1.05 mL, 10 mmol) en THF (10 mL) at -25°C. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se agregó óxido de etileno (0.75 mL) a -78°C. La reacción se agitó durante 0.5 horas a -15°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con éter (3X). Los extractos combinados se lavaron con agua (1X) y salmuera (1X) y se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 30% EtOAc/70% hexano produjo 1.12 g (8.02 mmol, 80.2%) de compuesto 245A como un aceite amarillo.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-Etil-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 - naftalenocarbonitrilo (245B)



Una solución de compuesto **245A** (280 mg, 2.00 mmol) y el 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (496 mg, 2.00 mmol) en benceno (2 mL) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillo, compuesto **245B**, se usó directamente en el siguiente paso.

C. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-Etiloctahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (245C)



Una mezcla de compuesto **245B** (764 mg, 1.97 mmol) y 10% Pd/C (115 mg, cat.) en EtOAc (36 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno

662
00856

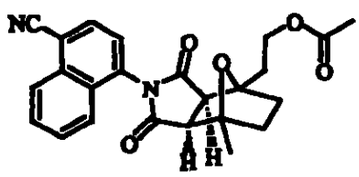
a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida para producir 779 mg de compuesto crudo **245C.** La purificación de este producto crudo mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 70% EtOAc/30% hexano produjo 235 mg (0.6 mmol, 30.1%) de compuesto **245C.** Condiciones HPLC: 99% a 2.84 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 391.12 $[M+H]^+$.

D. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (245D)

DBAD (44.2 mg, 0.192 mmol) se agregó a una solución de PPh_3, (50.4 mg, 0.192 mmol) en THF (1 mL). Luego de agitar durante 10 mins, se agregó 4-cianofenol (23 mg, 0.192 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más. Se agregó compuesto **245C** (50 mg, 0.128 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 40% EtOAc/60% hexano produjo 43 mg (0.087 mmol, 68.4%) de compuesto **245D** como un sólido blanco. Condiciones HPLC: 99% a 3.65 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 492.16 $[M+H]^+$.

Ejemplo 246

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(Acetiloxi)etil]-2-(4-ciano-1-naftalenil)hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, (246)



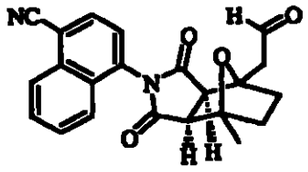
Compuesto **223B** (0.100 g, 0.279 mmol) se disolvió en cloruro de

663

metileno (3.0 mL) a 25°C y se agregaron piridina (0.071 mL, 0.837 mmol) y 4-DMAP (1.0 mg). A continuación se agregó anhídrido acético (0.053 mL, 0.559 mmol) y la reacción se agitó durante 20 horas a 25°C. Transcurridas 20 horas, se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado y la reacción se agitó durante 30 min. Seguidamente la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 20 mL). Los orgánicos se lavaron entonces una vez con 1N HCl (10 mL) y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la concentración *in vacuo,* el material crudo se purificó mediante TLC preparativa en sílice eluyendo con 12% acetona en cloroformo para producir 0.073 g de compuesto **246** como una espuma amarilla. HPLC: 95% a 2.837 y 3.027 min (atropisómeros) (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 441.10 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 247

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(2-oxoetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (247)

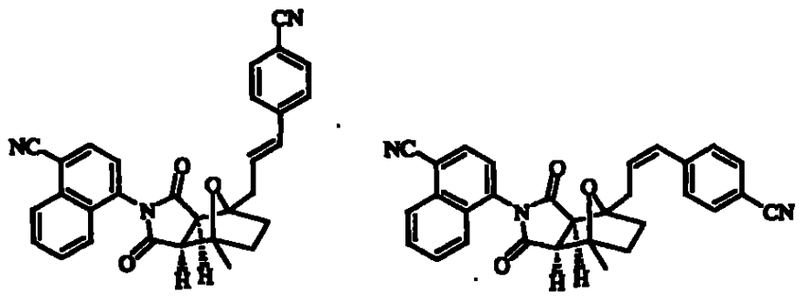


Cloruro de oxalilo (2.0 M soln, 1.73 mL, 3.5 mmol) se agregó a cloruro de metileno seco (10 mL) y se enfrió a -78°C. A continuación se agregó DMSO (0.283 mL, 3.99 mmol) gota a gota con la evolución de gas. Transcurridos 15 min, se agregó entonces el compuesto **223B** (1.00 g, 2.66 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). Luego de 15 min, se agregó TEA (1.10 mL, 7.98 mmol) y la reacción se calentó lentamente a 25°C. Seguidamente se agregó agua (30 mL) y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (100 mL). Los orgánicos se lavaron entonces una vez con 1 N HCl (30 mL), una vez con agua (30 mL) y una vez con salmuera (30 mL) y, después, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se

aisló mediante concentración *in vacuo* para producir compuesto **247** como una espuma anaranjada. El compuesto crudo **247** se tomó directamente a la siguiente reacción. HPLC: 100% a 2.70 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 483.65 $[M+H]^+$.

Ejemplo 248

[3aα,4β(E),7β,7aα]-4-[4-[3-(4-Cianofenil)-2-propenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo & [3aα,4β(Z),7β,7aα]-4-[4-[3-(4-Cianofenil)-2-propenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (248i & 248ii)

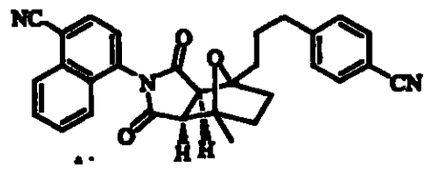


Cloruro de (4-cianobencil)-trifenilfosfonio (0.072 g, 0.174 mmol) se suspendió en THF (2.0 mL) y se enfrió a 0°C. Seguidamente se agregó n-BuLi (1.6 M solución, 0.092 mL, 0.147 mmol) gota a gota resultando en una solución homogénea. La solución se calentó a 25°C durante 15 min y luego se enfrió a 0°C. Se agregó luego el compuesto **247** (0.050 g, 0.134 mmol) en THF. Transcurrida 1 hora, la reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado y luego se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con 5% acetona en cloroformo para producir 0.010 g de una mezcla de compuestos **248i & 248ii** como un sólido blanco. Una mezcla 1:1 de isómeros de olefina E y Z caracterizada por espectroscopia NMR. HPLC: 100% a 3.517 min (tiempo de retención)

(YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 474.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 249

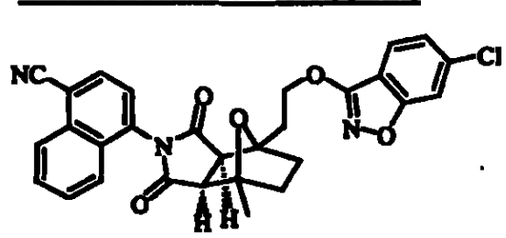
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[3-(4-Cianofenil)propil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (249)



La mezcla de compuestos **248i** & **248ii** (0.008 g, 0.017 mmol) se disolvió en EtOH (3.0 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.008 g). Seguidamente se introdujo H_2 a través de un balón. Transcurridas 18 horas, la reacción se filtró a través de celita, eluyendo con EtOAc, seguida por concentración *in vacuo*. El compuesto **249** se aisló como un sólido blanco (0.007 g). HPLC: 90% a 3.520 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 476.13 $[M+H]^+$.

Ejemplo 250

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[(6-Cloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (250)

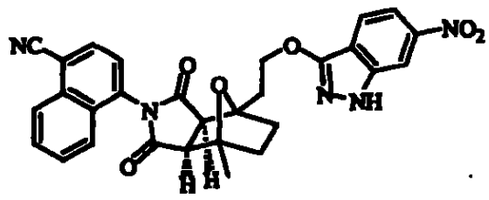


A una solución de PPh_3 (52 mg, 0.20 mmol) en 0.5 mL THF se agregó DBAD (46 mg, 0.20 mmol) como una porción sólida. La mezcla resultante se agitó durante 10 min antes de agregar 6-cloro-3-hidroxi-1,2-benzisoxazol (34 mg, 0.20 mmol). La agitación se continuó durante 10 min

antes de introducir una solución de compuesto **223B** (50 mg, 0.13 mmol) en 0.5 mL THF a través de una cánula. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se concentró y purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm columna; eluyendo con 30-100% MeOH acuoso que contenía 0.1% TFA durante 10 min a 20 mL/min) para producir un sólido blanco. Los sólidos obtenidos se disolvieron en CH_2Cl_2, se lavaron con solución de $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a un rendimiento de 50 mg (71%) de compuesto **250** como un aceite incoloro. HPLC: 26% a 3.89 min y 74% a 4.02 min (mezcla de atropisómeros, tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 528.4 $[M+ H]^+$.

Ejemplo 251

(3aα,4β,7β,7aα)-[Octahidro-4-metil-7-[2-[(6-nitro-1H-indazol-3-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo, (251)

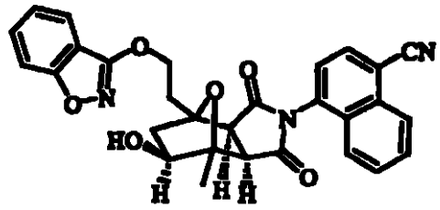


A una solución de compuesto **223B** (50 mg, 0.13 mmol) en tolueno (1 mL) se agregó ADDP (50 mg, 0.20 mmol), 6-nitro-3-indazolinona (36 mg, 0.20 mmol) y n-Bu_3P (50 µL, 0.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 24 horas, se concentró y se purificó mediante una combinación de HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm columna; eluyendo con 30-100% MeOH acuoso que contenía 0.1% TFA durante 10 min a 20 mL/min) y cromatografía de destello (gel de sílice, 25% acetona en $CHCl_3$) para producir 17 mg (25%) de compuesto **251** como un sólido amarillo. HPLC: 24% a 3.60 min y 76% a 3.74 min (mezcla de atropisómeros, tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que

contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 537.6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 252

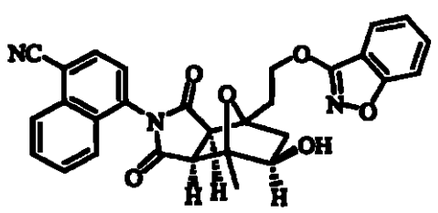
[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[7-[2-(1,2-Benzisoxazol-3-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (252)



PPh_3 (47 mg, 0.18 mmol), DBAD (41 mg, 0.18 mmol), 3-hidroxi-1,2-benzisoxazol (24 mg, 0.18 mmol) y compuesto **243Di** (35 mg, 0.09 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento dado para el compuesto **250.** La purificación se logró mediante HPLC de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm columna; eluyendo con 30-100% MeOH acuoso que contenía 0.1% TFA durante 10 min a 20 mL/min) para producir un sólido blanco. Los sólidos obtenidos se disolvieron en CH_2Cl_2, se lavaron con solución de $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron proporcionando 29 mg (64%) de compuesto 252 como un aceite incoloro. HPLC: 96% a 3.29 min (mezcla de atropisómeros, tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 0-100% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 510.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 253

[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(1,2-Benzisoxazol-3-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (253)



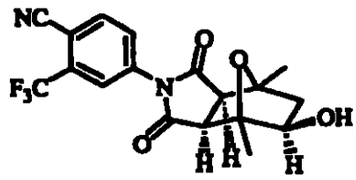
668 00662

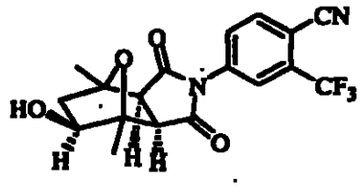
PPh_3 (47 mg, 0.18 mmol), DBAD (41 mg, 0.18 mmol), 3-hidroxi-1,2-benzisoxazol (24 mg, 0.18 mmol) y compuesto **243Dii** (35 mg, 0.09 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento dado para el compuesto **250.** La purificación se logró mediante HPLC de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm columna; eluyendo con 30-100% MeOH acuoso que contenía 0.1% TFA durante 10 min a 20 mL/min) para producir un sólido blanco. Los sólidos obtenidos se disolvieron en CH_2Cl_2, se lavaron con solución de $NaHCO_3$ saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron proporcionando 23 mg (51%) de compuesto **253** como un aceite incoloro. HPLC: 95% a 3.29 min (mezcla de atropisómeros, tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 0-100% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 510.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 254

(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo &

(3aα,4β,5β,7β,7aα)1-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo, (254i & 254ii)



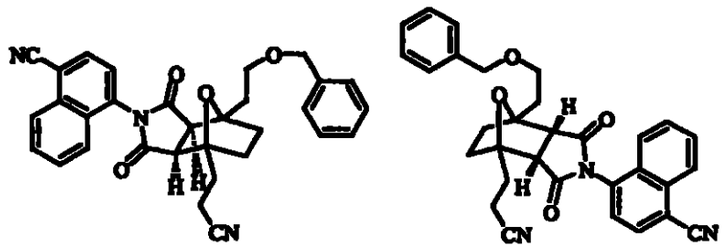


El compuesto racémico **221B** se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral preparativa (CHIRALPAK AD 5 x 50 cm columna; eluyendo con 20% MeOH/EtOH (1:1) en heptano (isocrático) a 50 mL/min) para producir el compuesto de elución más rápida **254i** (HPLC Quiral: 10.02 min; CHIRALPAK AD 4.6 x 250 mm columna; eluyendo con 20% MeOH/EtOH (1:1) en heptano a 1 mL/min) y el compuesto de elución más lenta **254ii** (HPLC Quiral: 14.74 min; CHIRALPAK AD 4.6 x 250 mm columna; eluyendo con 20% MeOH/EtOH (1:1) en heptano a 1 mL/min).

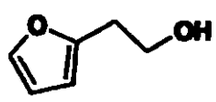
669

Ejemplo 255

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo & (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo, (255Hi & 255Hii)

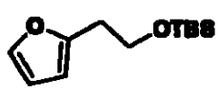


A. 2-(2-Hidroxietil)furano (255A)



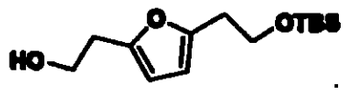
2-(2-Hidroxietil)furano se preparó de acuerdo con la siguiente referencia: Harmata, M, *y colaboradores, J. Org. Chem.* 60, 5077-5092 (1995). Se agregó *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 44 mL, 110 mmol) a una solución de furano (8 mL, 110 mmol) en 100 mL de THF a -78°C. La solución se agitó a 0°C durante 4 horas y luego se agregó óxido de etileno (7.5 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 1 hora y después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con éter (3X). Los extractos combinados se lavaron con agua (1X) y salmuera (1X). La solución de éter se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 40% EtOAc/60% hexano produjo 5.4 g (48.2 mmol, 43.8%) de compuesto **255A** como un aceite café claro.

B. 2-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]furano (255B)



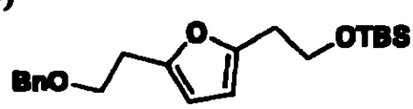
Imidazol (3.65 g, 53.6 mmol) y TBSCI (6.47 g, 42.9 mmol) se agregaron a la solución de compuesto **255A** (4.00 g, 35.7 mmol) en 50 mL de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación la mezcla de reacción se vertió en éter. La solución de éter se lavó con agua (1X), 1 N HCl (1X), agua (1X) y salmuera (1X). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 30% CH_2Cl_2/70% hexano produjo 7.4 g (32.7 mmol, 91.7%) de 255B como un aceite incoloro.

C. 2-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-5-(2-hidroxietil) furano (255C)



t-BuLi (1.2 M en pentano, 10 mL, 16.99 mmol) se agregó a una solución agitada de **255B** (3.49 g, 15.44 mmol) en 13 mL de THF a -78°C gota a gota. La mezcla se agitó durante 4 horas más a 0°C. Se agregó óxido de etileno (1.05 mL) a -78°C a la solución de reacción. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó NH_4Cl acuoso saturado y se retiró la mayor parte del THF bajo presión reducida. La mezcla se extrajo con éter (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1X) y salmuera (1X) y se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 5% EtOAc/95% CH_2Cl_2, produjo 2.8 g (10.4 mmol, 67%) de compuesto 255C como un aceite amarillo.

D. 2-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-5-[2-fenilmetoxi) etil]furano (255D)

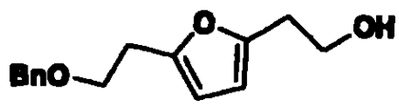


El alcohol **255C** (1.00 g, 3.7 mmol) en 12 mL de THF se trató con 60% NaH (177.8 mg, 4.44 mmol), bromuro de bencilo (0.53 mL, 4.44

671 00695

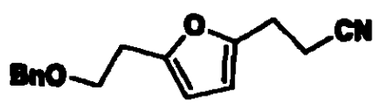
mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (50 mg, 5%) durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos combinados se lavaron con agua (1X) y salmuera (1X) y se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 20% hexano/80% CH_2Cl_2 produjo 1.10 g (3.05 mmol, 82.6%) de compuesto **255D** como un aceite amarillo.

E. 2-(2-Hidroxietil)-5-[2-(fenilmetoxi)etil]furano (255E)



Fluoruro de tetrabutilamonio (1.0M en THF, 3.06 mL, 3.06 mmol) se agregó a la solución de compuesto **255D** (1.1 g, 3.06 mmol) en 10 mL de THF a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se extinguió mediante NH_4Cl saturado y se extrajo con éter (3X). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 10% EtOAc/90% CH_2Cl_2 produjo 750 mg (3.05 mmol, 99.6%) de compuesto 255E como un aceite amarillo claro.

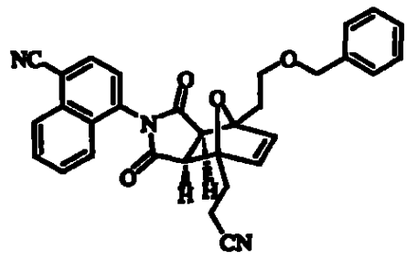
F. 5-[2-(Fenilmetoxi)etil]furan-2-propanonitrilo (255F)



DEAD (1.285 mL, 8.17 mmol) se agregó a una solución agitada de Ph_3P (2.14 g, 8.17 mmol) en 12 mL de THF seco a 0°C. La solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se agregó el compuesto **255E** (670 mg, 2.72 mmol). La reacción se agitó durante 15 min y se agregó cianohidrina de acetona (0.745 mL, 8.17 mmol) a -15°C. La reacción se agitó durante 30 min a -15°C, luego a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente la mezcla se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 100% CH_2Cl_2 produjo 180 mg (0.705 mmol, 26%) de compuesto **255F** como un aceite incoloro.

672.- 00686

G. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo (255G)



Una solución de compuesto **255F** (180 mg, 0.706 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (263 mg, 1.06 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 5% EtOAc/CH_2Cl_2 produjo 318 mg (0.63 mmol, 89.6%) de compuesto **255G** como un sólido gris claro el cual se usó directamente en el siguiente paso.

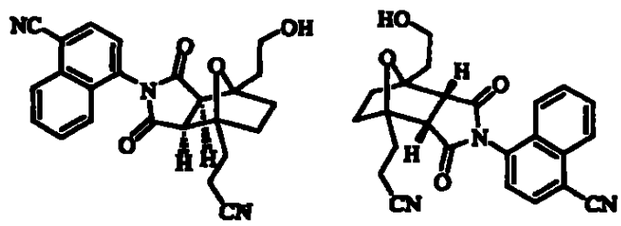
H. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo & (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo (255Hi & 255Hii)

Una mezcla de compuesto **255G** (318 mg, 0.63 mmol) y 10% Pd/C (64 mg) en EtOH (10 mL) y EtOAc (5 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida para producir 320 mg de los compuestos crudos **255Hi & 255Hii.** La purificación de 25 mg de este producto crudo mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 55% EtOAc/hexano produjo 6.5 mg (0.013 mmol, 26% (basados en 25 mg)) de compuesto **255Hi** & 8.1 mg (0.016 mmol, 32.4% (basados en 25 mg)) de compuesto **255Hii.** Compuesto **255Hi:** Condiciones HPLC: 98% a 3.57 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-

90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm, MS (ES): m/z 506.15 $[M+H]^+$. Compuesto **255Hii:** Condiciones HPLC: 98% a 3.51 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm), MS (ES): m/z 506.15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 256

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo & (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo, (256i & 256ii)

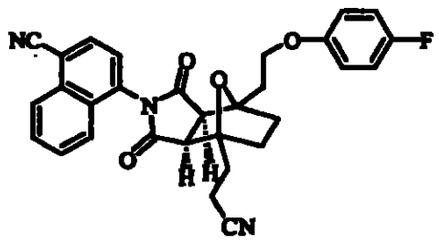


Una mezcla de compuestos **255Hi & 255Hii** (200 mg, 0.396 mmol) y $PdCl_2$ (8.4 mg, cat.) en EtOH (1 mL) y EtOAc (3 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 5% $MeOH/CH_2Cl_2$ seguida por una segunda columna eluyendo con 100% EtOAc produjo 28.9 mg (0.0696 mmol, 17.6%) de compuesto **256ii** y 26.5 mg (0.0639 mmol, 16.1%) de compuesto **256i.** Compuesto **256ii:** Condiciones HPLC: 90% a 2.44 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm.), MS (ES): m/z 416.11 $[M+H]^+$. Compuesto **256i:** Condiciones HPLC: 99% a 2.47 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm), MS (ES): m/z 416.11 $[M+H]^+$.

00668
674

Ejemplo 257

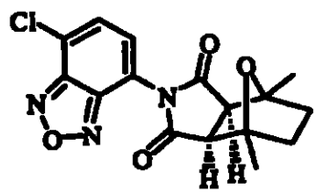
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-7-[2-(4-fluorofenoxi)etil]octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo. (257)



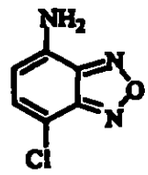
DBAD (15 mg, 0.065 mmol) se agregó a una solución de PPh_3 (17 mg, 0.065 mmol) en THF (0.3 mL). Luego de agitar durante 10 mins, se agregó 4-fluorofenol (7.33 mg, 0.065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más. Se agregó el compuesto **256i** (18.1 mg, 0.044 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 60% EtOAc/30% hexano produjo 5.9 mg (0.0116 mmol, 26.34%) de compuesto **257.** Condiciones HPLC: 98% a 3.59 min (YMC S5 ODS 4.6X50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 510.14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 258

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona. (258)



A. 4-Amino-7-cloro-2,1,3-benzoxadiazol (258A)



625 00669

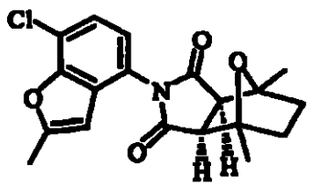
Una solución de 1.0 g (5.02 mmol) de 4-cloro-7-nitrobenzofurazán en 20 mL AcOH, 10 mL EtOAc y 2 mL H_2O se calentó a 50°C y se trató con polvo de hierro (1.4 g, 251 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 30 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celita eluyendo con EtOAc. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para producir el compuesto **258A** (0.80 g, 94%) como un sólido rojo.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, (258B)

Compuesto **258A** (42 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar en un tubo sellado con compuesto **20A** (73.5 mg, 0.375 mmol), $MgSO_4$ (75 mg, 0.625 mmol) y Et_3N (170 µL, 1.25 mmol) en 250 µL tolueno de acuerdo con el procedimiento anterior descrito en ejemplo **208C** para producir luego de purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso que contenía 0.1% TFA durante 12 min, 20 mL/min) 23 mg (26%) de compuesto **258B** como un sólido amarillo. HPLC: 97.6% a 2.87 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso que contenía 0.2% ácido fosfórico durante 4 minutos, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (DCl): m/z 347.9 $[M]^+$.

Ejemplo 259

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2-metil-4-benzofuranil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, (259)

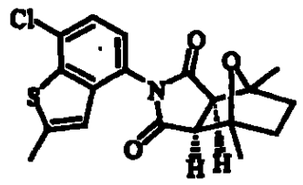


7-Cloro-2-metil-4-benzofuranamina (38 mg, 0.25 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por Enomoto y Takemura en EP

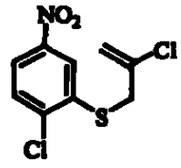
0476697 A1) se hizo reaccionar en un tubo sellado con compuesto **20A** (73.5 mg, 0.375 mmol), $MgSO_4$ (75 mg, 0.625 mmol) y Et_3N (170 µL, 1.25 mmol) en 250 µL tolueno de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo **208C** para producir, luego de purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100 metanol acuoso que contenía 0.1% TFA over 12 min, 20 mL/min), 42 mg (47%) de compuesto **259** como un sólido blanco. HPLC: 98% a 3.45 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (DCl): m/z 359.9 $[M]^+$.

Ejemplo 260

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2-metilbenzo[b]tiofen-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, (260)



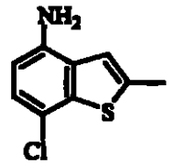
A. 1-Cloro-2-(2-cloro-alilsulfanil)-4-nitro-benceno (260A)



Una solución de 2-cloro-5-nitro-bencenotiol (1.0 g, 5.27 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por Still *y colaboradores, Synth. Comm.* **13**, 1181 (1983)) en 15 mL DMF se trató con 2,3-dicloropropeno (693 µL, 7.52 mmol) y K_2CO_3 (433 mg, 3.13 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron EtOAc (200 mL) y H_2O (100 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2 x 250 mL), NaCl acuoso saturado (100 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de destello en gel de sílice eluyendo

con 20% EtOAc en hexanos para producir compuesto **260A** (1.09 g, 89%) como un aceite anaranjado.

B. 4-Amino-7-cloro-2-metilbenzo[b]tiofeno (260B)



Una solución de 1.09 g (4.67 mmol) de compuesto **260A** en 20 mL AcOH con 10 mL EtOAc y 2 mL H_2O se calentó a 80°C y se trató con polvo de hierro (1.3 g, 23.4 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 40 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celita eluyendo con EtOAc. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró *in vacuo*. Se agregó N,N-dietilanilina (10 mL), y la reacción se calentó a 215°C durante 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1N HCl acuoso (20 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó con acuoso saturado $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de columna de destello en gel de sílice eluyendo con 25% EtOAc en hexanos para producir compuesto **260B** (320 mg, 35%) como un sólido color crema.

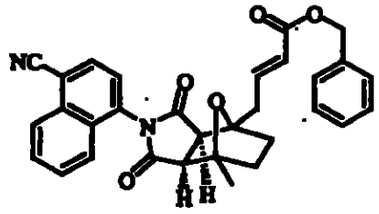
C. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2-metilbenzo[b]tiofen-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, (260C)

Compuesto **260B** (49 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar en un tubo sellado con compuesto **20A** (73.5 mg, 0.38 mmol), $MgSO_4$ (75 mg, 0.63 mmol) y Et_3N (170 µL, 1.25 mmol) en 250 µL tolueno de acuerdo con el procedimiento descrito en ejemplo **208C** para producir, luego de purificación mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 30-100% metanol acuoso durante 12 minutos que

contenía 0.1% TFA, 20 mL/min), 28 mg (30%) de compuesto **260C** como un sólido amarillo pálido. HPLC: 96% a 3.18 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (DCl): m/z 376.0 $[M]^+$.

Ejemplo 261

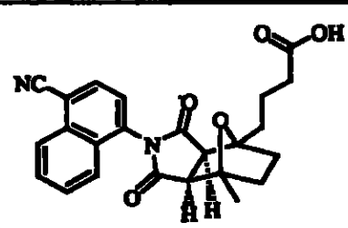
Ácido [3aα,4β(E),7β,7aα]-4-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]-2-butenoico, éster fenilmetílico, (261)



Compuesto **247** (0.500 g, 0.134 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y se agregó bencil(trifenilfosforanilideno) (0.55 g, 0.134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 67°C durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 5% acetona/95% $CHCl_3$ arrojó 0.65 g de compuesto **261** como un sólido amarillo. HPLC: 99% at 3.717 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 507.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 262

Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-butanoico, (262)

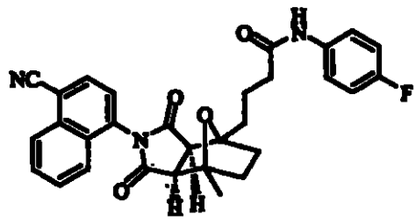


Compuesto **261** (0.60 g, 1.19 mmol) se disolvió en EtOH/EtOAc

(5mL/5mL) y se agregó 10% Pd/C (0.30 g). A continuación se introdujo hidrógeno a través de un balón. Transcurridas 8 horas la reacción se filtró a través de celita y luego se concentró bajo presión reducida para producir compuesto **262** (0.47 g) como un sólido blanco. HPLC: 98% a 2.81 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 419.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 263

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-N-(4-fluorofenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-butanamida, (263)

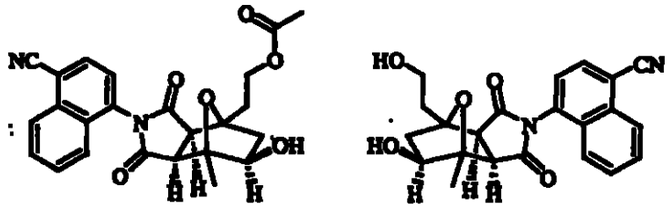


Compuesto **262** (0.030 g, 0.072 mmol) se disolvió en CH_3CN (1 mL). Luego se agregaron DCC (0.014 g, 0.072 mmol) y HOAc (0.0098 g, 0.072 mmol), seguidos por 4-flouroanilina (0.007 mL, 0.072 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 14 horas y el material crudo se disolvió en MeOH, se purificó mediante HPLC preparativa (YMC VP-ODS columna, 20 x 100 mm, eluyendo con 20% B a 100% B en 15 minutos y manteniendo @ 100%B durante 10 minutos). Compuesto **263** (0.020 g) se aisló como un sólido blanco. HPLC: 100% a 3.217 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 512.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 264

[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(Acetiloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo & [3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-

metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitril , (264 & 243Dii)



Una mezcla racémica de compuestos **243Di & 243Dii** (1.90 gram) se disolvieron en 100 mL de THF anhidro en un matraz de 2 L. Éter *tert*-butil-metílico anhidro (900 mL) y acetato de vinilo (40 mL) se transfirieron al matraz con agitación, y se agregó lipasa (20 g, tipo II, cruda, de páncreas de porcino; Sigma, Cat# L3126). La mezcla de reacción se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente punto en el cual se agregaron 5 gramos más de la lipasa y 20 mL de acetato de vinilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas más, se almacenó a 4°C si agitar durante 36 horas y luego se agitó a temperatura ambiente por otras 22 horas (uhasta que el % ee deseado se hizo evidente mediante HPLC quiral). Para monitorear la reacción, se sacaron 200 µL de la mezcla y se centrifugaron. El sobrenadante (100 µL) se secó bajo nitrógeno el residuo resultante se disolvió en 100 µL de EtOH y se sometió a análisis HPLC:

1) HPLC de fase reversa: Columna, YMC-ODS AQ 150x4.6; rata de flujo, 1.2 mL/min; tamaño de la muestra, 10 µL
   solvente A,: 1 mM HCl en agua; solvente B, MeCN; monitoreado a 300 nm Gradiente:

Tiempo (min)	0	8	8.5	9.5	10	12
B%	30	60	85	85	30	30

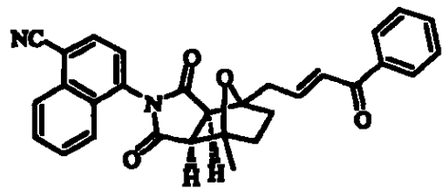
2) HPLC Quiral: Columna, CHIRALCEL OJ 4.6 x 250 mm
   fase móvil, Hexano/MeOH/EtOH (8:1:1)
   rata de flujo, 1 mL/min; tamaño de la muestra, 20 µL
   monitoreado a 220 y 300 nm
   realizado a 25°C & 40°C.

(para la determinación ee% de la mezcla de reacción)

La enzima se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. La mezcla resultante se disolvió en $CHCl_3$ y se adsorbió en gel de sílice (63-200 micrones). Estos sólidos se aplicaron a un embudo YLC (3 cm I.D., YLC es cromatografía líquida de vacío utilizando embudos de vidrio que cuentan con 24/40 uniones en la base) que contenía una altura de lecho de 5 cm de gel de sílice (25-40 micrones) y se llevó a cabo una gradiente de paso. La gradiente fue 100% $CHCl_3$ en las primeras 3 fracciones, seguidas por $CHCl_3$-1% MeOH (3 fracciones), $CHCl_3$-2% MeOH (3 fracciones), $CHCl_3$-3% MeOH (3 fracciones), $CHCl_3$-4% MeOH (3 fracciones) y, finalmente, con $CHCl_3$-5% MeOH (3 fracciones). El volumen de las fracciones fue 100 mL hasta alcanzar $CHCl_3$-3% MeOH y desde ese punto en adelante fue de 200 mL. Compuesto **264** se eluye en las dos últimas fracciones de 100% $CHCl_3$ y hasta la primera fracción de $CHCl_3$-2% MeOH. Compuesto **243Dii** se eluye empezando con la segunda fracción de $CHCl_3$-2% MeOH, y continuá hasta la primera fracción de $CHCl_3$-5% MeOH. El compuesto crudo **243Dii** contenía una pequeña cantidad de una impureza coloreada que se retiró mediante una columna Sephadex [LH-20 hinchada en $CHCl_3$-MeOH (2:1), columna (2.5 cm I.D. & 90 cm largo) para producir 632 mg de compuesto **243Dii.** Compuesto **264:** Condiciones HPLC: 98% a 7.2 min (método 1), Condiciones HPLC Quiral: 29.0 min @ 25°C (método 2). Compuesto **243Dii:** Condiciones HPLC: 98% a 4.6 min (método 1), Condiciones HPLC Quiral: 96% ee a 25.7 min (@ 25°C) & 19.8 min (@ 40°C) (método 2).

Ejemplo 265

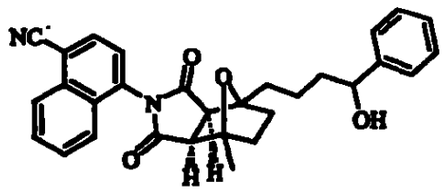
[3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenil-2-butenil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (265)



El compuesto **247** (0.050 g, 0.134 mmol) se disolvió en THF (1.5 mL) y se agregó (fenacilideno)trifenilfosforano (0.051 g, 0.134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 67°C durante 24 horas y luego se enfrió a 23°C y se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó entonces mediante HPLC preparativa. (YMC VP-ODS columna, 20 x 100 mm, eluyendo con 20% B a 100%B en 15 minutos y manteniendo @ 100%B durante 10 minutos) para producir compuesto **265** (0.040 g) como un sólido blanco. HPLC: 100% a 3.503 min (tiempo de retención) (YMC S5 CDS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 477.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 266

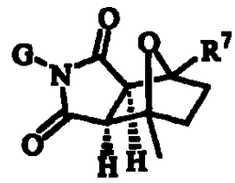
[3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenil-2-butenil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, (266)



Compuesto **265** (0.010 g, 0.021 mmol) se disolvió en EtOH (2.0 mL) y se agregó Pd/C (10% Pd, 0.005 g). A continuación se introdujo hidrógeno a través de un balón y la reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. La reacción se filtró entonces a través de celita enjuagando con EtOAc y se concentró *in vacuo* para producir compuesto **266** como un sólido marrón (0.009 g). No fue necesaria más purificación. HPLC: 100% a 3.38 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 503.2 $[M+Na]^+$.

Ejemplos 267 a 378

Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. Los compuestos de Ejemplos 267 a 378 tienen la siguiente estructura (L es un enlace):



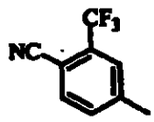
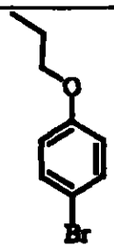
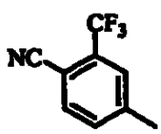
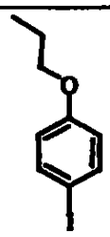
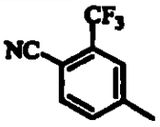
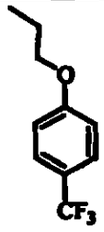
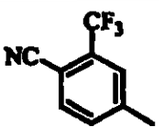
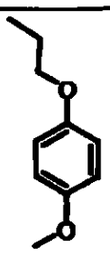
donde G, R^7, el nombre del compuesto, tiempo de retención, masa molecular, y el procedimiento empleado, se exponen en **Tabla 5.** No se determinó la configuración absoluta para los siguientes compuestos. Por simplicidad en la nomenclatura, el compuesto **238i** se designa aquí como teniendo una configuración "R" y el compuesto **238ii** como teniendo una configuración "S". Productos enantioméricamente puros derivados del compuesto **238i** se designan aquí como teniendo una configuración "R" y productos enantioméricamente puros derivados del compuesto **238ii** se designan aquí como teniendo una configuración "S".

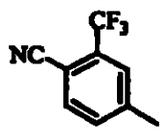
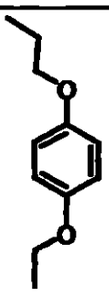
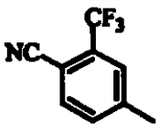
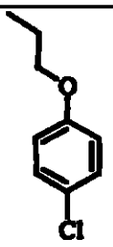
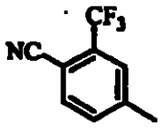
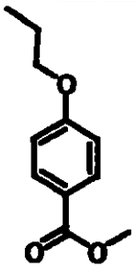
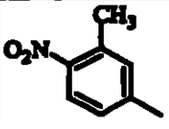
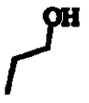
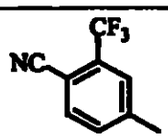
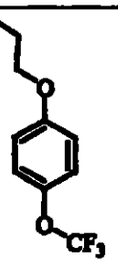
Las técnicas de cromatografía utilizadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de **Tabla 5** son las siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LCMS*** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 2 minutos que contenía 0.1 % TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LC** = YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados en **Tabla 5** se determinaron mediante MS (ES) por la fórmula m/z.

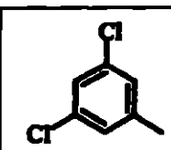
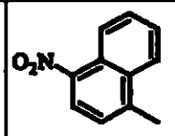
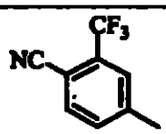
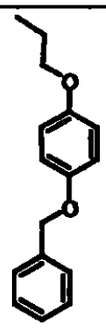
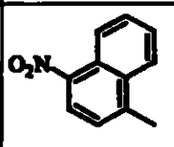
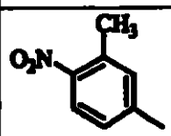
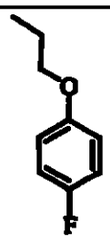
00678

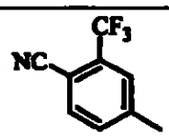
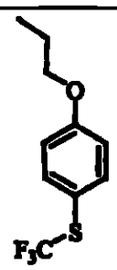
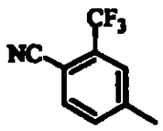
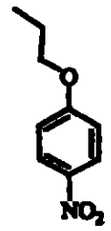
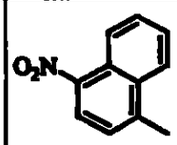
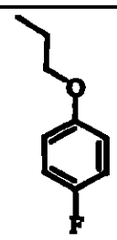
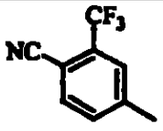
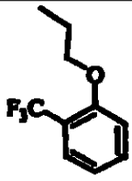
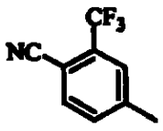
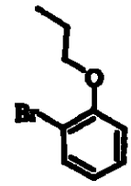
684

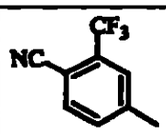
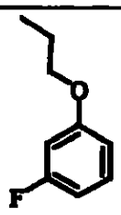
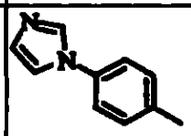
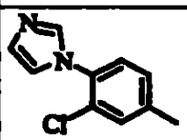
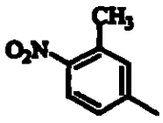
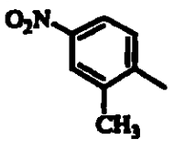
Tabla 5.

Ej. No	G	R^7	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min./ Masa Molecular	Proced. de Ej.
267			(3aα,4β,7β,7aα)-(4-[7-[2-(4-Bromofenoxi) etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.97 LCMS 549.0 $[M+H]^+$	204, 35
268			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-[2-(4-yodofenoxi) etil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	4.09 LCMS 597.0 $[M+H]^+$	204, 35
269			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.95 LC	204, 35
270			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-[2-(4-metoxifenoxi) etil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.66 LC	204, 35

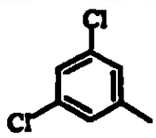
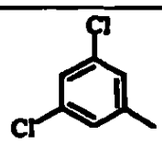
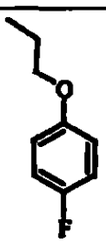
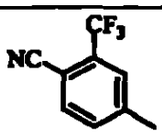
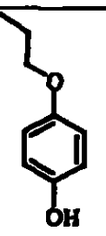
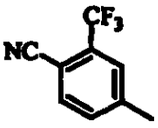
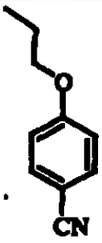
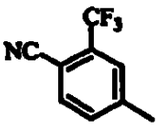
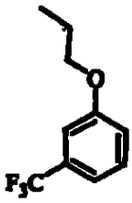
271			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Etoxifenoxi) etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.81 LC	204, 35
272			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Clorofenoxi) etil] octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.97 LCMS 522.2 $[M+H]^+$	204,35
273			Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil] octahidro-7-metil-1 ,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il] etoxi]benzoico, éster metilico.	3.77 LCMS 529.12 $[M+H]^+$	204, 35
274			(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil) -4,7-epoxi -1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.44 LC	204, 35
275			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil - 1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometoxi) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.97 LC	204, 35

276		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Dicloro fenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.31 LCMS 341.2 $[M+H]^+$	20
277		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.04 LCMS	20
278			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-fenilmetoxi)fenoxi] etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	4.06 LC	204, 35
279			(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.607 & 2.743 isómeros de rotación LC	204,35
280			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(4-Fluorofenoxi) etil]hexahidro-7-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol - 1,3(2H)-diona.	3.68 LC	204, 35

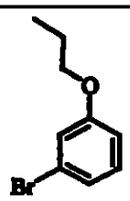
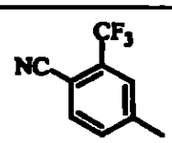
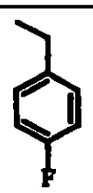
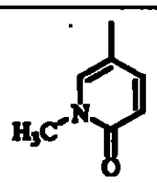
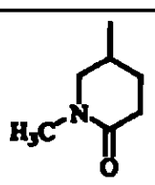
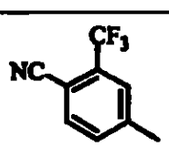
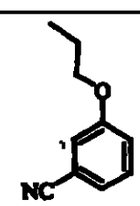
281			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-[(trifluorometil)tio] fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	4.11 LC	204, 35
282			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-(4-nitrofenoxi)etil] -1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.68 LC	204, 35
283			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(4-Fluorofenoxi) etil]hexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.68 & 3.80 isómeros de rotación LC	204,35
284			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-metil-1,3-dioxo-7-[2-[2-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.89 LC	204,35
285			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(2-Bromofenoxi) etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.91 LC	204,35

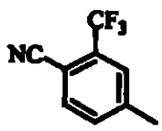
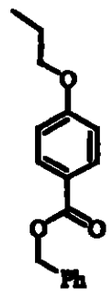
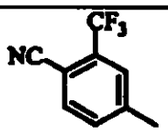
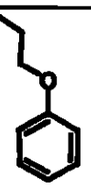
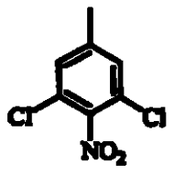
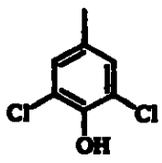
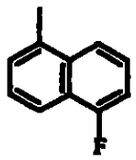
286			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4- [2-(3-Fluorofenoxi)etil] octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.78 LC	204,35
287		H	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[4-(1H-imidazol-1-il) fenil]-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.16 LC	3
288		H	(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3 -Cloro-4-(2-tiazolil) fenil] hexahidro-4-metil-4, 7-epoxi-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona.	2.81 LC	3
289		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil) -4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.74 LC	20
290		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(2-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.71 LC	20

689 00683

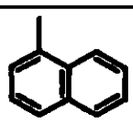
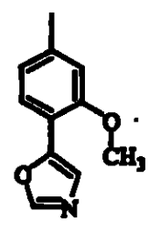
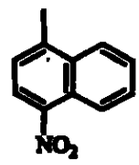
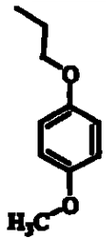
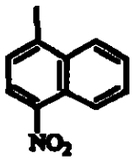
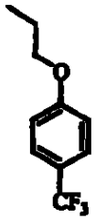
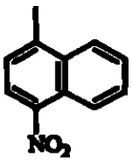
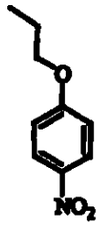
291			(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil) hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.98 LC	204
292			(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)-4-[2-(4-fluorofenoxi) etil]hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona.	4.03 LC	204, 35
293			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-[2-(4-hidroxifenoxi) etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.25 LC	204,35
294			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi) etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.51 LC	204, 35
295			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[3-(trifluorometil) fenoxi]etil]- 4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.85 LC	204,35

690

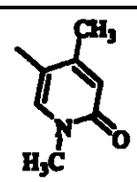
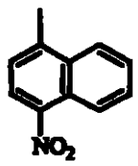
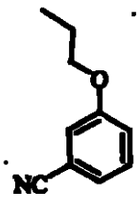
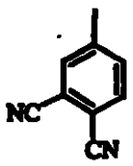
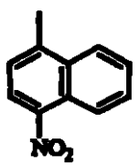
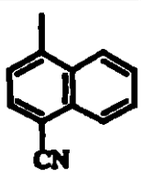
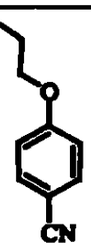
296			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Bromofenoxi) etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.84 LC	204, 35
297			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[(4-Fluorofenil) metil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.73 LC	205
298		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,6-Dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinil) hexahiydro-4,7-dimetil -4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.61 LC	20
299		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(1-metil-6-oxo-3-piperidinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.73 LC	20
300			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1, 3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.46 LC	20

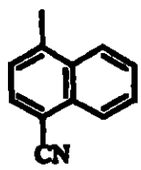
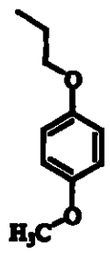
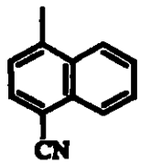
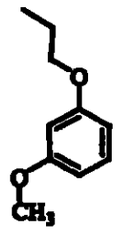
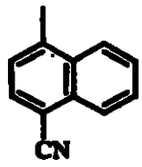
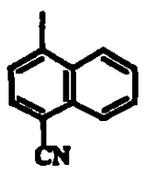
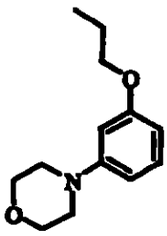
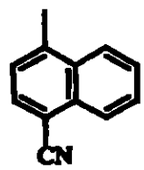
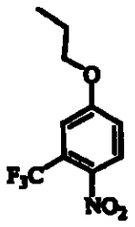
301			Acido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il] etoxi]benzoico, éster fenilmetílico.	4.01 LC	204,35
302			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(2-fenoxietil) -4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.57 LC	204,35
303		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Dicloro-4-nitrofenil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.40 LC	20
304		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.58 LC	20
305		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-1-naftalenil) hexahidro -4,7-dimetil - 4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.96 & 3.06 isómeros de roración LC	20

00538
692

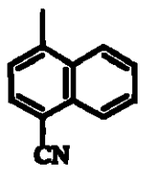
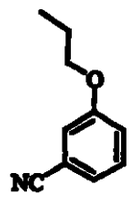
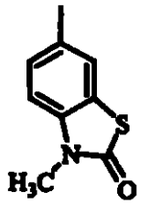
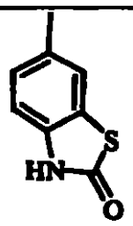
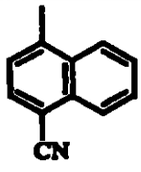
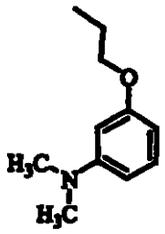
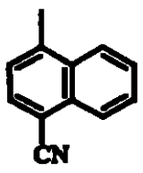
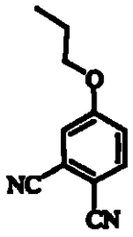
306		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(1-naftalenil) -4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.60 & 2.73 isómeros de rotación LC	20
307		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[3-metoxi-4-(5-oxazolil)fenil]-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.62 isómeros de rotación LC	20
308			(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.42 & 3.55 isómeros de rotación LC	204, 35
309			(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil) -7-[2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.81 & 3.93 isómeros de rotación LC	204,35
310			(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-7-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.48 & 3.61 isómeros de rotación LC	204, 35

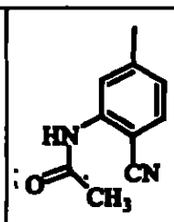
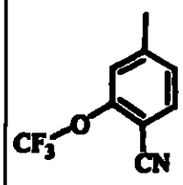
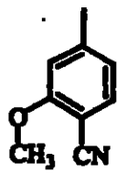
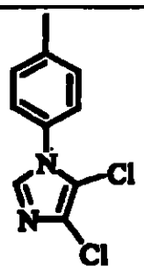
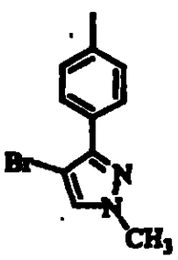
693

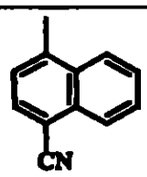
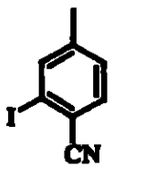
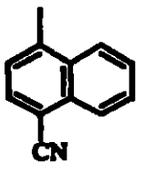
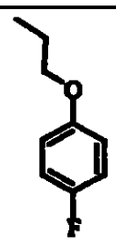
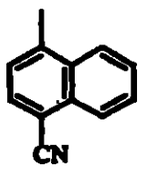
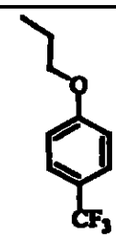
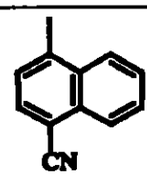
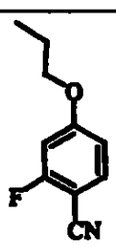
311		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,6-Dihidro-1,4-dimetil-6-oxo-3-piridinil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.89 LC	20
312			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi] benzonitrilo.	3.63 LC	204, 35
313		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1,2-bencenodicarbo nitrilo.	2.38 LC	20
314			(3aα,4β,7β,7aα)-4-(2-Bromoetil) hexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.52 LC	36
315			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi) etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftaleno carbonitrilo.	3.19 & 3.35 isómeros de rotación LC	223, 35

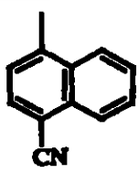
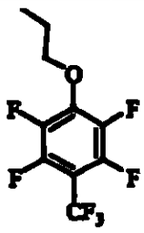
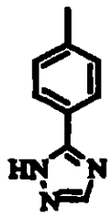
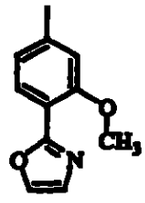
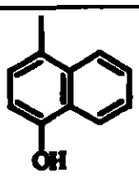
316			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-(4 -metoxifenoxi) etil]-7-metil-1, 3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.34 & 3.50 isómeros de rotación LC	223,35
317			3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-[2-(3 -metoxifenoxi) etil]-7 -metil-1, 3-dioxo-4,7 -epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftaleno carbonitrilo.	3.34 & 3.50 isómeros de rotación LC	223,35
318			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi) etil]octahidro-7-metil -1,3-dioxo-4,7-epoxi -2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.46 & 3.61 isómeros de rotación LC	223,35
319			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[3-(4-morfolinil)fenoxi] etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.01 & 3.18 isómeros de rotación LC	223,35
320			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[4-nitro-3-(triflouorometil) fenoxi]etil]-1, 3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenoe carbonitrilo.	3.70 & 3.83 isómeros de rotación LC	223,35

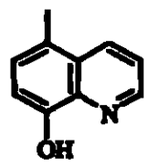
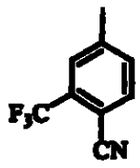
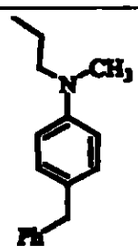
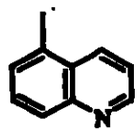
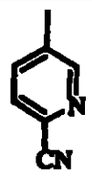
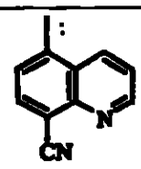
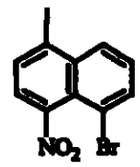
695
00689

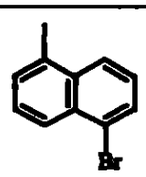
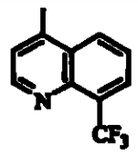
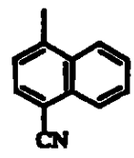
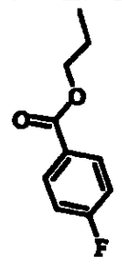
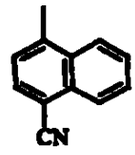
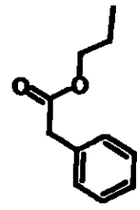
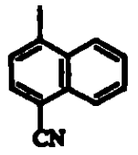
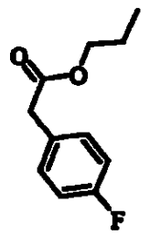
321			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Cianofenoxi) etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftaleno carbonitrilo.	3.39 & 3.55 isómeros de rotación LC	223,35
322		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-3-metil-2-oxo-6-benzotiazolil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.34 isómeros de rotación LC	20
323		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-2-oxo-6-benzotiazolil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.16 LC	20
324			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[3-(Dimetilamino) fenoxi]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftaleno carbonitrilo.	2.63 & 2.79 isómeros de rotación LC	223, 35
325			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4, 7-epoxi-4H-isoindol -4-il]etoxi] -1,2-benceno dicarbonitrilo.	3.42 isómeros de rotación LC	223, 35

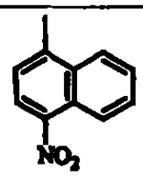
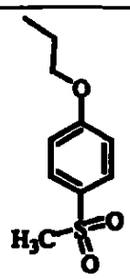
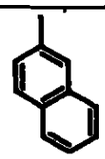
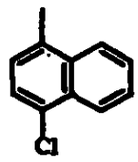
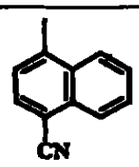
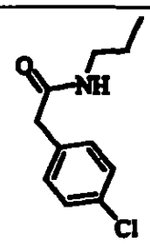
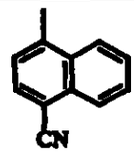
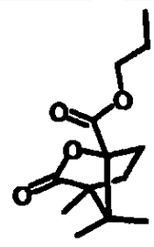
326		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-Ciano-5-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)fenil] acetamida.	1.94 LC	20
327		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα a)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo - 4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometoxi) benzonitrilo	3.52 LC	20
328		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-Metoxi-4-(octahi dro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il) benzonitrilo.	2.47 LC	20
329		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-(4,5-Dicloro-1H-imidazol-1-il)fenil] hexahidro-4,7-dimetil -4,7-epoxi - 1H-isoindol-1,3 (2H) -diona.	3.09 LC	20
330		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il) fenil]hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.04 LC	20

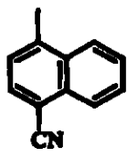
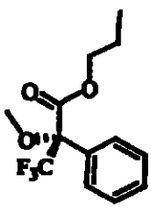
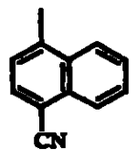
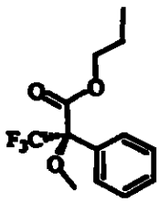
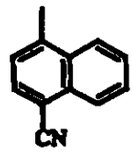
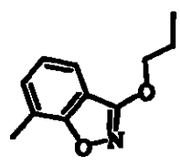
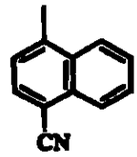
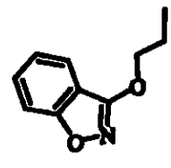
331			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftaleno carbonitrilo.	2.44 & 2.60 isómeros de rotación LC	223,35
332		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-Yodo-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il) benzonitrilo.	2.78 isómeros de rotación LC	20
333			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Fluorofenoxi) etil]octahidro-7-metil -1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.39 & 3.53 isómeros de rotación LC	223,35
334			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil - 1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.66 & 3.78 isómeros de rotación LC	223,35
335			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Ciano-3-fluorofenoxi)etil]octa hidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.26 & 3.41 isómeros de rotación LC	223,35

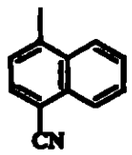
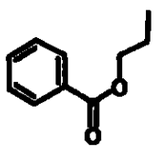
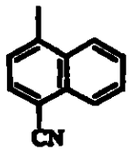
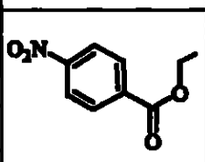
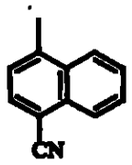
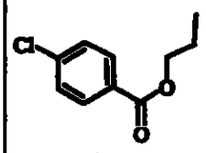
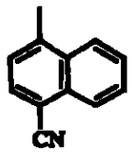
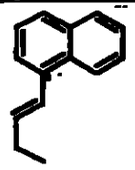
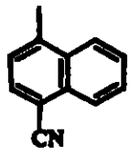
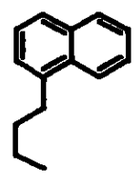
336			(3aα,4β,7β,7aα a)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.94 & 4.01 isómeros de rotación LC	223, 35
337		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-3-il) fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.06 LC	20
338		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-(4,5-Dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil] hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H) -diona.	2.42 LC	20
339		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα a)-Hexahidro-2-[3-metoxi-4-(2-oxazolil)fenil]-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.51 LC	20
340		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.30 LC	20

341		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(8-hidroxi-5-quinolinil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, trifluoroacetato(1:1).	1.49 LC	20
342			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil -1,3-dioxo-7-[2-[metil (fenilmetil) amino]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2 -il]-2-trifluorometil) benzonitrilo)	2.42 LC	223,35
343		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(5-quinolinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.69 LC	20
344		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-5-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-piridinacarbonitrilo.	2.18 LC	20
345		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-5-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-8-quinolinacarbonitrilo	2.31 LC	20
346		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Bromo-4-nitro-1-naftalenil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H) -diona.	3.10 & 3.29 isómeros de rotación LC	20

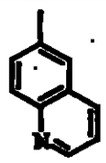
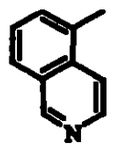
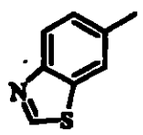
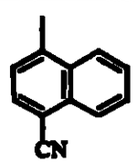
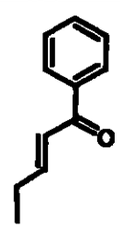
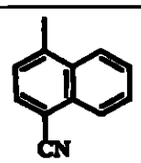
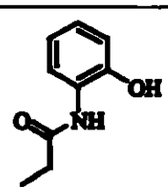
347		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Bromo-1-naftalenil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.28 & 3.40 isómeros de rotación LC	20
348		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[8-(trifluorometil)-4-quinolinil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.08 LC	20
349			Ácido 4-fluorobenzoico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα) -2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i] etil éster.	3.64 & 3.77 isómeros de rotación LC	223
350			Ácido bencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster.	3.53 & 3.67 isómeros de rotación LC	223
351			Ácido 4-fluorobenceno acético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster.	3.53 & 3.66 isómeros de rotación LC	223

352			(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-7-[2-[4-(metilsulfonil) fenoxi]etil]-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.31 LC	223, 35
353		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.94 LC	20
354		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.22 & 3.34 isómeros de rotación LC	20
355			(3aα,4β,7β,7aα)-N-[(4-Clorofenil) metil]-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida.	3.52 LC	237
356			Ácido 4,7,7-Trimetil-3-oxo-2-oxabiciclo[2. 2.1]heptano-1-carboxílico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster.	3.45 LC	223

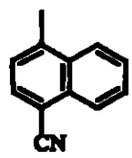
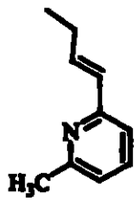
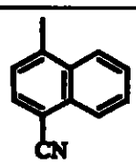
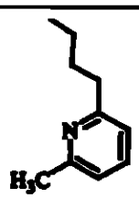
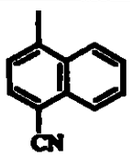
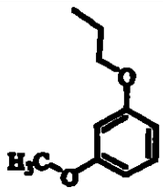
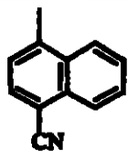
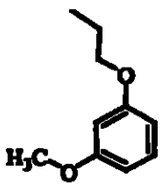
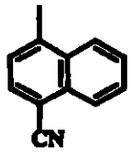
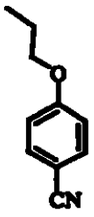
357			(αS)-α-Metoxi-a-(trifluorometil) ácido bencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster.	3.91 LC	223
358			(αR)-α-Metoxi-a-(trifluorometil) ácido bencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster.	2.00 LC	223
359			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[(7-metil-1,2-benzisoxazol-3-il) oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.79 & 3.92 LC isómeros de rotación	250
360			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(1,2-Benzisoxazol-3-iloxi)etil] octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.55 & 3.70 LC isómeros de rotación	250

361			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(Benzoiloxi) etil]-2-(4-ciano-1-naftalenil)hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.51 & 3.66 LC isómeros de rotación	223
362			(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-4-[2-[(4-nitrobenzoil)oxi]etil] hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	3.52 & 3.67 LC isómeros de rotación	223
363			Ácido 4-clorobenzoico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil) octahidro-7-metil-1,3-dioxo4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster.	3.79 LC	223
364			[3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(1-naftalenil)-2-propenil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	4.14 LC 499.13 $[M+H]^+$	248
365			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(1-naftalenil)propil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi -2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	4.14 LC 501.14 $[M+H]^+$	248,249

704

366		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(2-metil-6-quinolinil) -4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.25 LC 337.0 $[M+H]^+$	20
367		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(5-isoquinolinil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.06 & 1.29 LC isómeros de rotación 323.0 $[M+H]^+$	20
368		CH_3	(3aα,4β,7β,7aα)-2-(6-Benzotiazolil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	2.15 LC 329.0 $[M+H]^+$	20
369			[3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenil-2-butenil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.50 LC 482.14 $[M+H]^+$	248
370			(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil) octahidro-N-(2-hidroxifenil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol -4-acetamida.	3.07 LC 482.14 $[M+H]^+$	236

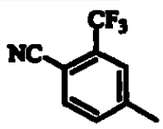
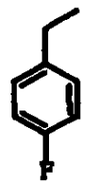
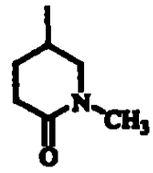
705 00699

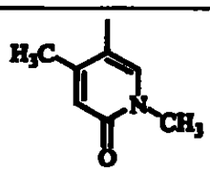
371			[3aα,4β(E),7β,7aα]-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(6-metil-2-piridinil)-2-propenil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	2.28 LC 464.19 $[M+H]^+$	248
372			(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(6-metil-2-piridinil)propil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	2.19 LC 466.32 $[M+H]^+$	248,249
373			[3aR-(3aα,4β,7β, 7aα)] -4-[Octahidro-4-[2-(3-metoxifenoxi) etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.73 LC 483.65 $[M+H]^+$	238i, 239i
374			[3as-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-[2-(3-metoxifenoxi) etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.73 LC	238ii, 239ii
375			[3aR-(3aα,4β,7β, 7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi) etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.33 & 3.49 LC isómeros de rotación	238i, 239i

de los compuestos de **Tabla 6** son las siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LCMS*** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 2 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LC** = YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm.

La masa molecular de los compuestos enumerados en **Tabla 6** se determinaron por MS (ES) mediante la fórmula m/z.

Tabla 6

Ej. No	G	R'	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min./ Masa Molecular	Proced. de Ej.
379			(3aα,4α,7α,7aα)-4-[4-[(4-Fluorofenil) metil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4, 7-epoxi-2H-isoindol - 2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.	3.75 LC	205
380		CH_3	(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(1-metil-6-oxo-3-piperidinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.88 LC	27

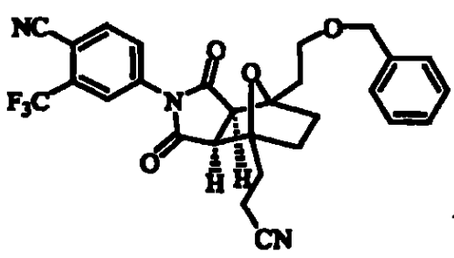
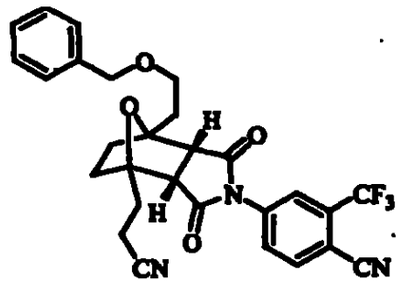
381		CH_3	(3aα,4α,7α,7aα) -2-(1,6-Dihidro-1,4-dimetil-6-oxo-3- piridinil) hexahidro-4,7-dimetil-4,7- epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona.	1.91 LC	27

Ejemplos 382 a 383

Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. Los compuestos de Ejemplos 382 a 383 tienen la estructura, nombre del compuesto, tiempo de retención, masa molecular, se prepararon mediante el procedimiento empleado, se exponen en la siguiente **Tabla 7**. Las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de **Tabla 7** son las siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1 % TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LCMS*** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 2 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LC** = YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados en **Tabla 7** se determinó por MS (ES) mediante la fórmula m/z.

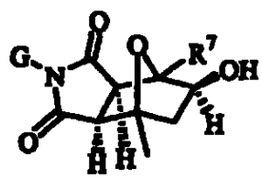
709
00703

Tabla 7

Ej. No.	Estructura	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min.	Proced. de Ejemplo
382		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil]octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi) etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo.	3.63 LC	255
383		(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil]octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi) etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo	3.64 LC	255

Ejemplos 384 a 418

Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. Los compuestos de Ejemplos 384 a 418 tienen la siguiente estructura (L es un enlace):

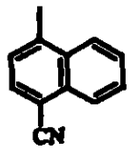
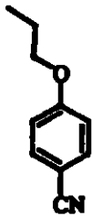


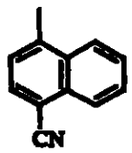
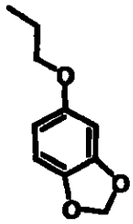
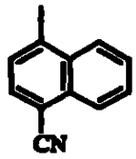
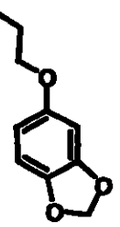
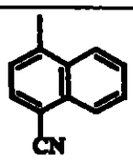
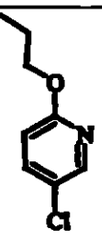
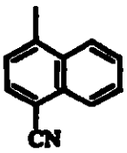
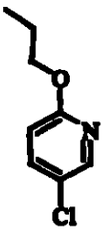
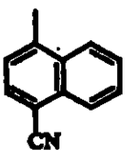
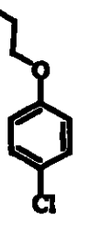
donde G, R^7, el nombre del compuesto, tiempo de retención, masa molecular, y el procedimiento empleado, se exponen en **Tabla 8.** No se determinó la configuración absoluta de los siguientes compuestos. Por simplicidad en la nomenclatura, compuesto **243Di** se designa aquí como

teniendo una configuración "S" y compuesto **243Dii** como teniendo una configuración "R". Productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **243Di** se designan aquí como teniendo una configuración "S" y productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **243Dii** se designan aquí como teniendo una configuración "R".

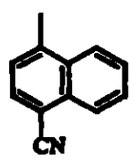
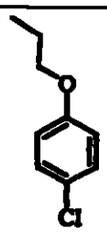
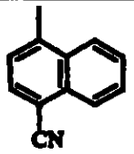
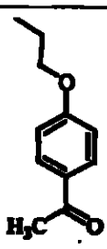
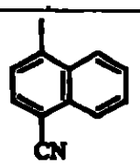
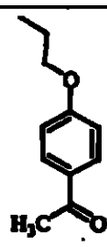
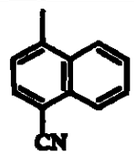
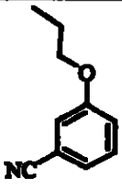
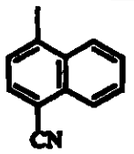
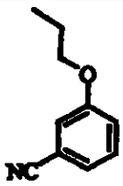
Las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de **Tabla 8** son las siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LCMS*** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 2 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LC** = YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados en **Table 8** se determinó por MS (ES) mediante la fórmula m/z.

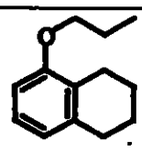
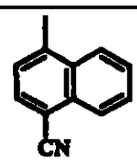
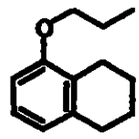
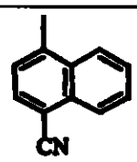
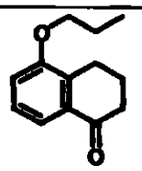
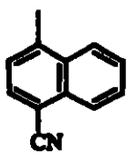
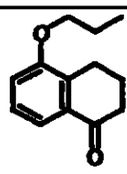
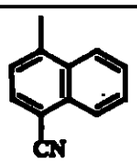
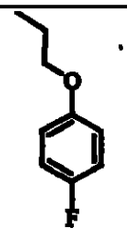
Tabla 8

Ej. No	G	R^7	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min./ Masa Molecular	Proced. de Ej.
384			(3aα,4β,7β,7aα) -4-[7-(2-(4-Cianofenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.18 LC 494.40 $[M+H]^+$	227,228, 229

385			[3aS-(3aα,4β,7β, 7aα)]-4-[7-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.19 LC 571.3 [M-H+OAc]⁻	234Di, 243l
386			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[7-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.22 LC 571.2 [M-H+OAc]⁻	234Dii, 243ii
387			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[7-[2-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4- metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.37 LC 562.2 [M-H+OAc]⁻	234Di, 243l
388			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[7-[2-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.37 LC 504.0 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
389			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[7-[2-(4-Clorofenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.51 LC 503.08 $[M+H]^+$	234Di, 243l

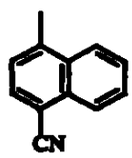
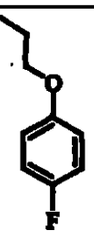
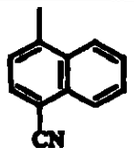
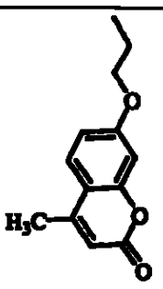
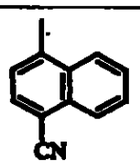
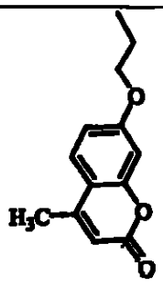
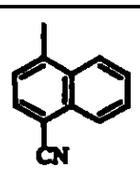
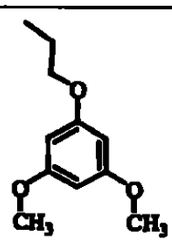
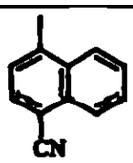
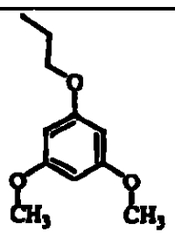
00708

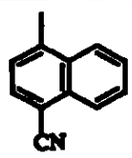
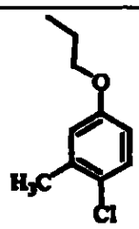
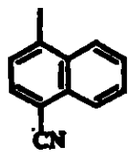
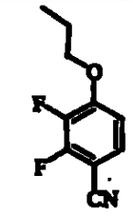
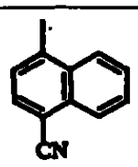
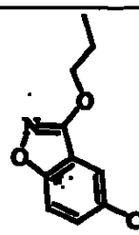
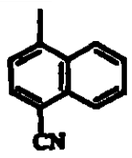
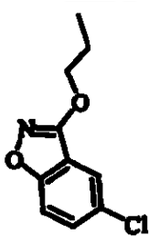
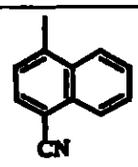
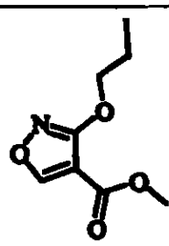
390			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Clorofenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.51 LC 503.08 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
391			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Acetilfenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.05 LC 511.13 $[M+H]^+$	234Di, 243i
392			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Acetilfenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.05 LC 503.13 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
393			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3-Cianofenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.09 LC 494.13 $[M+H]^+$	234Di, 243i
394			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3-Cianofenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.09 LC 494.13 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii

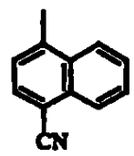
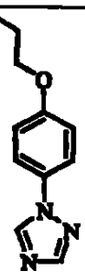
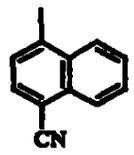
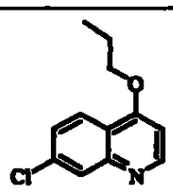
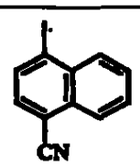
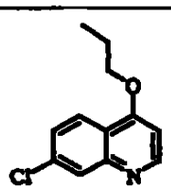
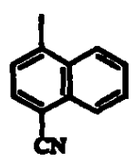
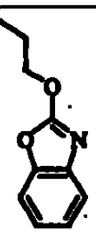
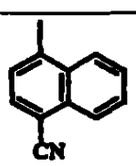
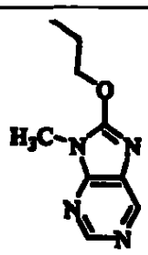
395			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.85 LC 523.17 $[M+H]^+$	234Di, 243i
396			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.85 LC 523.17 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
397			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-1-naftalenil)oxi] etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.29 LC 537.13 $[M+H]^+$	234Di, 243i
398			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-1-naftalenil)oxi] etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.29 LC 537.13 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
399			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[7-[2-(4-Fluorofenoxi) etiloctahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.28 LC 487.11 $[M+H]^+$	234Di, 243i

714

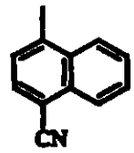
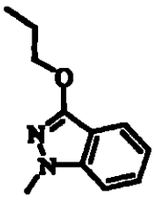
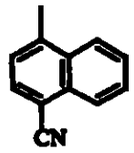
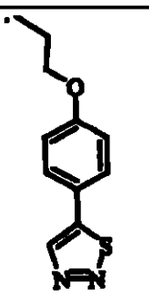
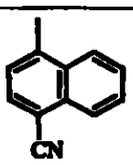
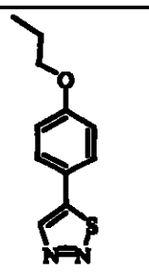
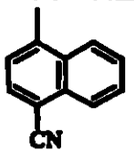
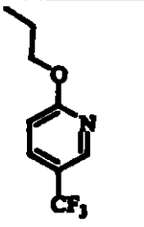
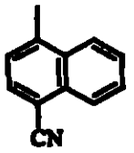
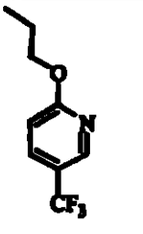
00708

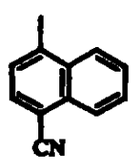
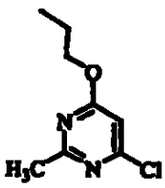
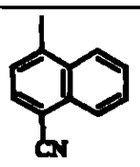
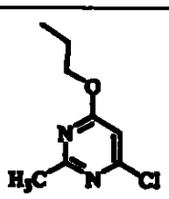
400			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] - 4-[7-[2-(4-Fluorofenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.27 LC 487.11 $[M+H]^+$	234Dii,-243ii
401			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)] - 4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(4-metil-2-oxo-21-1-1-benzopiran-7-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.15 LC 551.15 $[M+H]^+$	234Di, 243i
402			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] - 4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il)oxi] etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.16 LC 551.10 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
403			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3,5-Dimetoxifenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.28 LC 529.19 $[M+H]^+$	234Di, 243i
404			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] - 4-[7-[2-(3,5-Dimetoxifenoxi) etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.26 LC 529.12 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii

405			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-]-4-[7-[2-(4-Cloro-3-metilfenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il] -1-naftalenocarbonitrilo.	3.68 LC 517.33 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
406			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[7-[2-(4-Ciano-2,3-difluorofenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.23 LC 530.13 $[M+H]^+$	234Dii, 243ii
407			(3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi] etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.59 LC 602.1 [M-H+OAc]⁻	243Di, 252
408			[3aR-(3aoc,4p,7p,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi] etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	3.57 LC 602.0 [M-H+OAc]⁻	243Dii, 253
409			Ácido [3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-3-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-6-hidroxi-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H -isoindol-4-il] etoxi] -5-isoxazolcarboxílico, metil éster.	2.90 LC 518.27 $[M+H]^+$	243Dii, 253

410			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)] -4-[Octahidro-5-hidroxi -4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]etil]-4, 7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	2.93 LC 536.30 $[M+H]^+$	243Dii, 244ii
411			[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(7-Cloro-4-quinolinil)oxi]etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il] -1-naftalenocarbonitrilo, trifluoroacetato (1:1).	2.52 LC 554.13 $[M+H]^+$	243Di, 244i
412			[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(7-Cloro-4-quinolinil)oxi]etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il] -1-naftalenocarbonitrilo, trifluoroacetato (1:1).	2.53 LC 554.27 $[M+H]^+$	243Dii, 244ii
413			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)] -4-[7-[2-(2-Benzoxazoliloxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il] -1-naftalenocarbonitrilo	3.13 LC 568.1 [M-H+OAc]-	243Dii, 244ii
414			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)] -4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(9-metil-9H-purin-8-il) oxi]etil]-,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.	2.34 LC 525.2 $[M+H]^+$	243Dii, 244ii

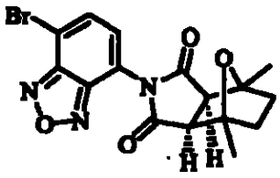
00711

415			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(1-metil-1H-indazol-3-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.33 LC	251,253
416			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[4-(1,2,3-tiadiazol-5-il)fenoxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.17 LC 553.10 $[M+H]^+$	243Dii, 244ii
417			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[4-(1,2,3-tiadiazol-5-il) henoxi] etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.20 LC 553.25 [M+Hr	243Dii, 244ii
418			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.45 LC 538.23 $[M+H]^+$	243Dii, 244ii
419			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[[5-(trifluorometil) 2-piridinil]oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.45 LC 538.23 $[M+H]^+$	243Dii, 244ii

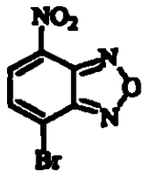
420			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(6-Cloro-2-metil-4-pirimidinilo) oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.02 LC	243Dii, 244ii
421			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(6-Cloro-2-metil-4-pirimidinilo) oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-il]-1-2-naftalenocarbonitrilo	3.02 LC	243Dii, 244ii

Ejemplo 422

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Bromo-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)hexahidro-4.7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (422C)



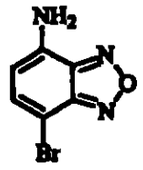
A. 4-Bromo-7-nitrobenzofurazán (422A)



A una solución de 2,6-dibromoanilina (1.0 g, 4.0 mmol) en $CHCl_3$ (8 mL) se agregó una suspensión de *m*CPBA (70% mediante HPLC, 1.4 g, 8.0 mmol) en $CHCl_3$ (8 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con $CHCl_3$ y se lavaron sucesivamente con solución al 2% de $Na_2S_2O_3$, solución al 5% de Na_2CO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para dejar un sólido, que se suspendió, en DMSO (15 mL). A esta suspensión se agregó una solución de NaN_3 (272 mg, 4.19 mmol) en DMSO (15 mL) a temperatura anbiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la mayor parte del nitrógeno hubiera evolucionado y leugo se calentó rápidamente 120°C durante 3 min. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo triturado (100 g). Luego de reposar durante 1hora los precipitados se filtraron, se secaron *vacuo* y se disolvieron nuevamente en H_2SO_4 concentrado (5 mL). A esta solución se agregó una solución de $NaNO_3$ (400 mg, 4.7 mmol) en 50% H_2SO_4 (1.6 mL) y la temperatura se mantuvo a 60°C. Una vez concluida la adición, la mezcla se calentó a 85°C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo triturado (40 g). Se agregó EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre H_2SO_4 y se concentraron para dejar un sólido que se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc (20%) en hexanos) proporcionando compuesto **422A** (785 mg, 81%) como un sólido marrón.

B. 4-Bromo-7-aminobenzofurazán (422B)



Una solución de compuesto **422A** (563 mg, 2.31 mmol) en AcOH (5 mL) se calentó a 70°C y se agregó polvo Fe^0 (258 mg, 4.62 mmol) en una porción. La mezcla de reacción oscura resultante se agitó durante 15 min, se enfrió a tempertura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se tomó en EtOAc y la solución resultante se lavó con solución de Na_2CO_3 saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y

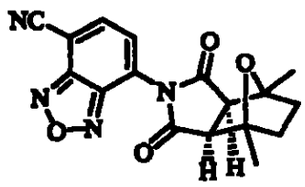
se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 10 to 60%) produciendo compuesto **422B** (470 mg, 95%) como un sólido rojo.

C. (3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Bromo-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (422C)

Una mezcla de compuesto **422B** (43 mg, 0.20 mmol), compuesto **20A** (45 mg, 0.23 mmol), $MgSO_4$ (60 mg, 0.50 mmol), Et_3N (139 µL, 1.0 mmol) y 1,2-dimetoxietano (300 µL) se puso en un tubo sellado y se calentó a 135 °C durante 14 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celita eluyendo con MeOH para producir un sólido oscuro que se purificó mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 5 to 40%) proporcionando compuesto **422C** (42 mg, 54%) como un sólido amarillo. HPLC: 99% a 2.96 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm). ^{1}HNMR (acetona-d_6, 400 MHz): δ = 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.57 (s, 6H).

Ejemplo 423

(3aα,4β,7β,7aα)-7-[Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2,1,3-benzoxadiazol-4-carbonitrilo (423)

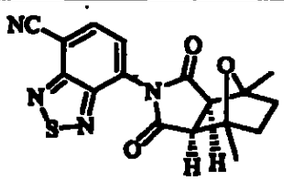


A una solución de compuesto **422C** (42 mg, 0.11 mmol) en DMA (1 mL) se agregó CuCN (20 mg, 0.22 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 150°C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura mabiente y se porcionó entre EtOAc y solución de NaCN acuoso (5 g/50 mL). Las

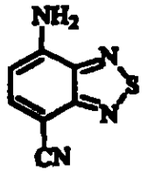
capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20 to 70%) para producir compuesto **423** (13 mg, 35%) como un aceite amarillo. HPLC: 99% a 2.66 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 396.9 $[M-H+OAc]^-$.

Ejemplo 424

(3aα,4β,7β,7aα)-7-[Octahidro-4.7-dimetil-1.3-dioxo-4.7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2,1,3-benzotiadiazol-4-carbonitrilo (424B)



A. 4-Ciano-7-amino-benzotiadiazol (424A)



Una solución de 2-ciano-5-nitrofenilenodiamina (78 mg, 0.44 mmol, preparada como se describe en WO 0076501) en $SOCl_2$ (2 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió luego en hielo/agua. Se agregó CH_2Cl_2, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron y purificaron mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 50%) para producir 4-ciano-7-nitrobenzotiadiazol. Este material se disolvió en AcOH (2 mL) que contenía EtOAc (1 mL) y H_2O (0.2 mL) y se calentó a 70 °C. A esta temperatura se agregó polvo Fe° (78 mg, 1.41 mmol) en una porción sólida y la mezcla oscura se agitó durante 20 min y luego se enfrió a tempertura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de celita eluyendo con EtOAc, se lavó con solución de Na_2CO_3

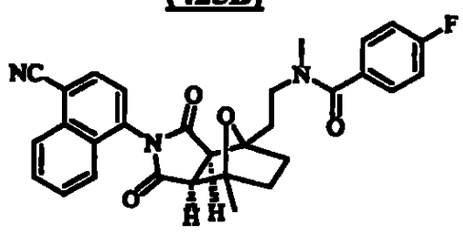
saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación se logró mediante cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 20 a 70%) para producir compuesto **424A** (47 mg, 61%) como un sólido marrón.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-7-[Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2,1,3-benzotiadiazol-4-carbonitrilo (424B)

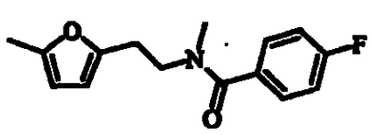
Una mezcla de compuesto **424A** (35 mg, 0.20 mmol), compuesto **20A** (45 mg, 0.23 mmol), $MgSO_4$ (60 mg, 0.50 mmol), Et_3N (139 µL, 1.0 mmol) y DME (200 µL) se puso en un tubo sellado y se calentó a 135 °C durante 14 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtró a través de celita eluyendo con MeOH para producir un sólido oscuro que se purificó mediante una combinación de cromatografía de destello (gel de sílice, EtOAc en hexanos 10 to 50%) y HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 x 100 mm eluyendo con 27-100% metanol acuoso durante 10 min que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min) proporcionando compuesto **424B** (36 mg, 51%) como un sólido amarillo. HPLC: 98% a 2.45 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm Ballistic, 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% H_3PO_4, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (DCI): m/z 355.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 425

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]-4-fluoro-N-metilbenzamida (425B)



A. 4-Fluoro-N-metil-N-[2-(5-metil-furan-2-il)-etil]-benzamida (425A)



NaH (60% dispersión en aceite, 65 mg, 1.63 mmol) se agregó en porciones a una solución de 4-fluoro-N-[2-(5-metil-2-furanil)etil]benzamida (269 mg, 1.09 mmol, 237A) en THF (5 mL). Una vez terminada la evolución de gas, se agregó yodometano (0.14 mL, 2.18 mmol) gota a gota. Luego que el análisis HPLC mostró que la reacción estaba concluida en un 50%, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se sometió nuevamente a las condiciones ya mencionadas. Una vez consumido todo el material inicial, se agregó H_2O y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 X 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía de destello eluyendo con 20% acetona/$CHCl_3$ produjo 238 mg (84%) de compuesto 425A. HPLC: 98% a 2.94 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z [M+H] = 262.38.

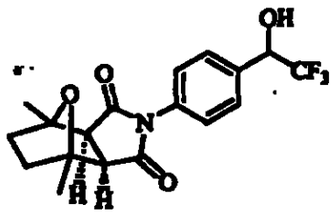
B. (3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]-4-fluoro-N-metilbenzamida (425B)

Una solución de compuesto 425A (183 mg, 0.75 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (174 mg, 0.75 mmol) en benceno (1 mL) se calentó a 60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir 357 mg intermedio crudo. El intermedio crudo (156 mg) se disolvió en EtOAc (6 mL) se agregó 10% Pd/C (16 mg) y la mezcla se agitó bajo un balón de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía preparatoria de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) produjo 160.3 mg (72%) de compuesto 425B

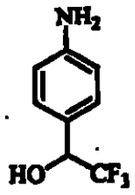
como un sólido blancuzco. HPLC: 99% a 3.23 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z [M+H] =512.19.

Ejemplo 426

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (426B)



A. 1-(4-Amino-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (426A)



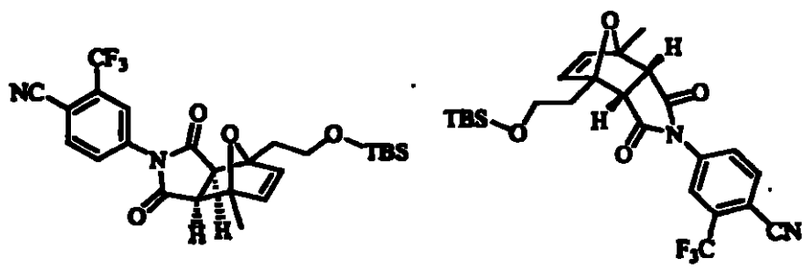
Compuesto 426A se elaboró de acuerdo con el procedimiento descrito en, R. *y colaboradores. Can. J. Chem.* 58, 2491-2496 (1980). $NaBH_4$ (47 mg, 1.235 mmol) se agregó a una solución de p-aminotrifluoroacetofenona (155.7 mg, 0.823 mmol, sintetizada como se decribe por Klabunde, K. J. *y colaboradores, J. Org. Chem.* 35, 1711-1712 (1970)) en isopropanol (3 mL) a temperatura ambiente. Transcurridos 30 minutos la reacción se extinguió con tampón de fosfato (pH 7.2), se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (2 X 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para producir 154 mg (98%) de compuesto 426A como un sólido marrón. El material se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación. HPLC: 99% a 0.42 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z [M+H] = 192.13.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (426B)

Una mezcla de compuesto 426A (75.3 mg, 0.394), compuesto 20A (51.5 mg, 0.262 mmol), trietilamina (0.15 mL) y $MgSO_4$ (50 mg) en tolueno (1 mL) se calentó en un tubo sellado a 135°C durante 15 horas. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía preparatoria de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) produjo 63.1 mg (65%) de compuesto 426B como un sólido blanco. HPLC: 98% a 2.49 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z [M+H] = 370.16.

Ejemplo 427

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo & (3aα,4α,7α,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (427i & 427ii)

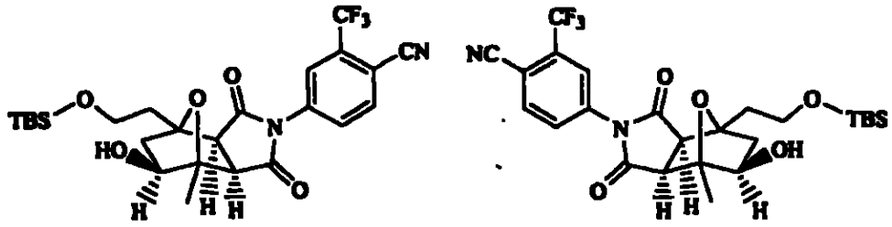


Compuesto **204A** (2.00 g, 8.50 mmol) y 4-(2,5-Dihidro-2,5-dioxo-1H-pirrol-1-il)-2-trifluorometilbenzonitrilo (1.50 g, 5.60 mmol) se mezclaron en benceno (5.0 mL) y se calentaron a 60°C durante 14 horas, luego se enfriaron a 25°C. El solvente se retiró a 40°C bajo vacío durante

1H para producir el material crudo que se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 0.5% EtOAc/CH_2Cl_2, para producir 2.0 g de compuesto **427i** y 1.3 g de compuesto **427ii**, ambos como sólidos café claro. Compuesto **427i**: HPLC: 95% a 4.200 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 507.1 $[M+H]^+$. Compuesto **427ii**: HPLC: 95% a 4.20 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 507.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 428

[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo & [3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (428i & 428ii)



Compuesto **427i** (1.40 g, 2.77 mmol) y $RhCl(PPh_3)_3$ (0.128 g, 0.14 mmol) se mezclaron en un matraz. A continuación el matraz se evacuó y llenó con argón tres veces, seguido por la adición mediante jeringa de THF (3.0 mL). Una vez se disolvieron todos los particulados, se agregó catecolborano (0.59 mL, 5.54 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo argón durante 30 min, luego se enfrió a 0°C. Se agregó tampón de fosfato (pH=7, 20 mL), seguido por EtOH (10 mL), 30% H_2O_2/H_2O (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas,

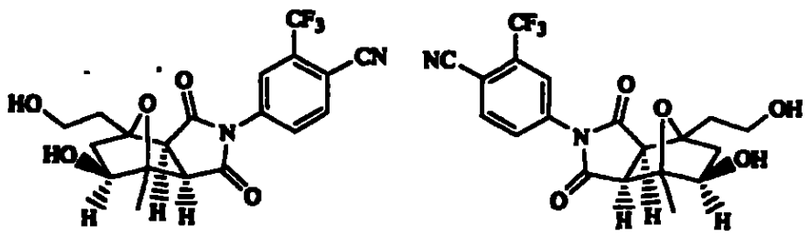
luego se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N NaOH (25 mL), 10% Na_2SO_3 (25 mL) y salmuera (25 mL). El material crudo se concentró entonces y se purificó mediante cromatografía de destello en SiO_2 eluyendo con 2% EtOAc/CH_2Cl_2 a 10% EtOAc/CH_2Cl_2 para producir 0.63 g de una mezcla racémica de compuestos **428i & 428ii** como un sólido amarillo claro. HPLC: 99% a 3.867 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 525.1 [M+H].

La mezcla racémica de compuestos **428i & 428ii** se separó mediante HPLC quiral preparativa de fase normal usando una columna Chiracel OD (5 cm x 50 cm), eluyendo con 13% solvente B (EtOH) en solvente A (Hexano), rata de flujo: 50 mL/min. Compuesto **428i** eluido entre 34 min a 38 min y compuesto **428ii** eluido entre 44 min a 49 min. El exceso enantiomérico se determine mediante HPLC quiral. Compuesto **428i:** >99% ee (12.576 min (tiempo de retención) (Chiralcel OJ columna 4.6 x 250 mm eluyendo con hepatano isocrático al 85% / 15% MeOH/etanol (1:1), 1 mL/min, monitoreando a 220 nm, 40°C). Compuesto **428ii:** 99% ee (18.133 min (tiempo de retención) (Chiralcel OJ columna 4.6 x 250 mm eluyendo con heptano isocrático al 85% / 15% MeOH/etanol (1:1), 1 mL/min, monitoreando a 220 nm, 40°C).

Las configuraciones absolutas para compuestos **428i & 428ii** no se establecieron. Para simplicidad en la nomenclatura, compuesto **428i** se designa aquí como teniendo una configuración "R" y compuesto **428ii** como teniendo una configuración "S". Productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **428i** se designan aquí como teniendo una configuración "R" y productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **428ii** se designan aquí como teniendo una configuración "S".

Ejemplo 429

[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo & [3aS(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (429i & 429ii)

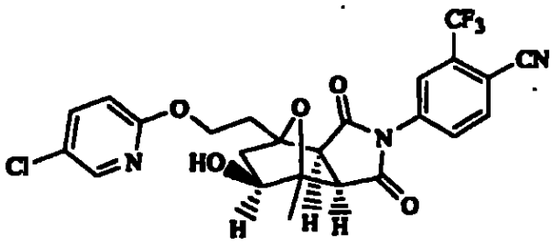


Compuesto **428i** (180 mg, 0.34 mmol) se disolvió en 2% HCl/EtOH (5.0 mL). Transcurridos 30 min, se agregó $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 3), se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 para producir 135 mg de compuesto **429i** como un sólido blanco. HPLC: 99% a 2.257 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 411.1 $[M+H]^+$.

El procedimiento anterior se repitió con compuesto **428ii** para producir el diol deseado compuesto **429ii** en rendimiento similar.

Ejemplo 430

[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (430)

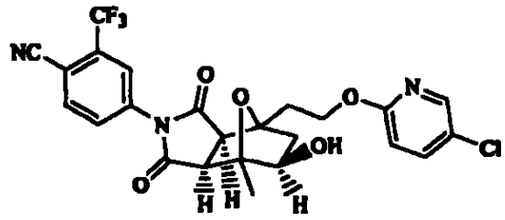


Trifenilfosfina (0.026 g, 0.098 mmol) y DBAD (0.023 g, 0.098

mmol) se mezclaron en THF (0.5 mL). Tras dejar que la mezcla anterior reaccionara durante 15 min, se agregó 2-hidroxi-6-cloropiridina (0.016 g, 0.100 mmol), a continuación la mezcla se puso a agitar durante 10 min y se agregó compuesto **429i** (0.020 g, 0.049 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas y luego el material crudo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con 10% acetona/$CHCl_3$ para producir 0.014 g de compuesto **430** como un sólido café claro. HPLC: 100% a 3.370 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 522.08 $[M+H]^+$.

Ejemplo 431

[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (431)

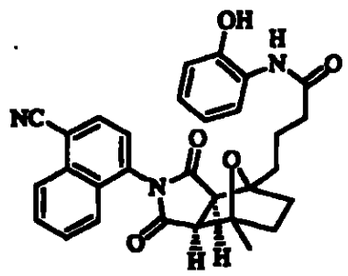


Trifenilfosfina (0.026 g, 0.098 mmol) y DBAD (0.023 g, 0.098 mmol) se mezclaron en THF (0.5 mL). Tras dejar que la mezcla anterior reaccionara durante 15 min, se agregó 2-hidroxi-6-cloropiridina (0.016 g, 0.100 mmol), la mezcla se puso a agitar durante 10 min y se agregó compuesto **429ii** (0.020 g, 0.049 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas y luego el material crudo se purificó mediante TLC preparativa, eluyendo con 10% acetona/$CHCl_3$ para producir 0.015 g de compuesto **431** como un sólido café claro. HPLC: 100% a 3.370 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 522.08 $[M+H]^+$.

730 00724

Ejemplo 432

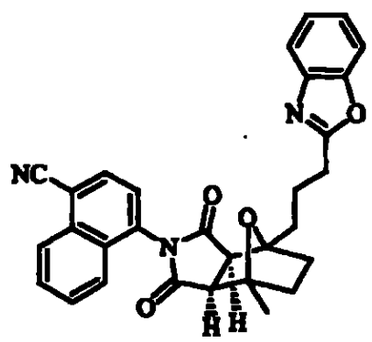
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-N-(2-hidroxifenil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-butanamida (432)



Compuesto **262** (0.100 g, 0.239 mmol) se disolvió en DMF (anhidro, 1.5 mL), se agregó BOP (0.211 g, 0.478 mmol) seguido por 2-aminofenol (0.052 g, 0.478 mmol) y N-metilmorfolina (0.052 mL, 0.478 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo argón durante 3 horas, a continuación el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) para producir 0.060 g de compuesto **432** como un sólido café claro. HPLC: 100% a 3.037 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 510.34 $[M+H]^+$.

Ejemplo 433

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[3-(2-Benzoxazolil)propil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (433)

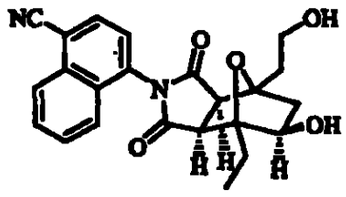


Trifenilfosfina (0.031 g, 0.118 mmol) y DBAD (0.027 g, 0.118 mmol) se mezclaron en THF (0.5 mL). Tras dejar que la mezcla anterior

reacci nara durante 15 minutos, se agregó compuesto **432** (0.030 g, 0.059 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas y, a continuación, el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) para producir 0.018 g de compuesto **433** como un sólido café claro. HPLC: 100% a 3.357 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 492.37 $[M+H]^+$.

Ejemplo 434

(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[4-Etiloctahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (434C)



A. tert-Butil-[2-(5-etil-furan-2-il)-etoxi]-dimetil-silano (434A)

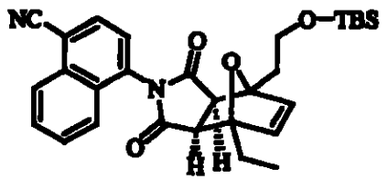


Imidazol (255 mg, 3.75 mmol) y TBSCl (414 mg, 2.75 mmol) se agregaron a la solución de 245A (350 mg, 2.5 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y luego se agregaron 100 mg (0.66 mmol) de TBSCl adicional para llevar la reacción a su conclusión. Después de agitar durante una hora más, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 mL) y se lavó con agua (20 mL), 1 N HCl (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para producir 509 mg de compuesto 434A (80.3%) como un aceite amarillo.

B. (3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(1,1-Dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]etil]-4-

732

etil-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (434B)



Una solución de compuesto **434A** (509 mg, 2.00 mmol) y 4-(2,5-dihidro-2,5-dioxo-1H-1-il)-1-naftalenocarbonitrilo (498 mg, 2.00 mmol) en benceno (2 mL) se calentó a 60°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir 992 mg (99%) de compuesto crudo **434B**, el cual se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación.

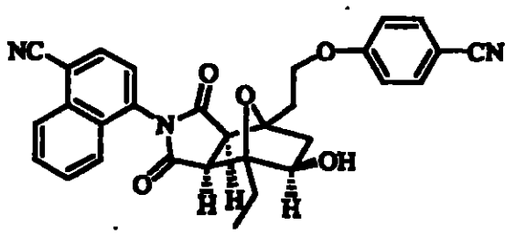
C. (3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[4-Etiloctahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (434C)

Una mezcla de compuesto **434B** (992 mg, 1.98 mmol) y $RhCl_2(PPh_3)_3$ (183 mg, 0.198 mmol) se evacuó y llenó con argón (3X). Se agregó THF (20 mL) y una vez se habían disuelto todos los particulados, se agregó catecolborano (0.42 mL, 3.96 mmol) lentamente y gota a gota. Cuando cesó la formación de producto, tal como se determinó mediante HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se extinguió con tampón de fosfato (34 mL, pH 7.2), seguido por la adición de EtOH (19 mL) y H_2O_2 (2.9 mL, solución acuosa al 30%). Transcurridas 2 horas, se agregó más tampón de fosfato (6.8 mL, pH 7.2), EtOH (3.8 mL) y H_2O_2 (0.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez consumido el boronato intermedio, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (300 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1N NaOH, $NaHSO_3$ acuoso al 10% y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. Purificación mediante cromatografía de destello en

gel de sílice eluyendo con 10% MeOH/CH_2Cl_2 produjo 75 mg (9.3%) de compuesto **434C** como un sólido gris. Condiciones HPLC: 97% a 2.43 min (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 407.18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 435

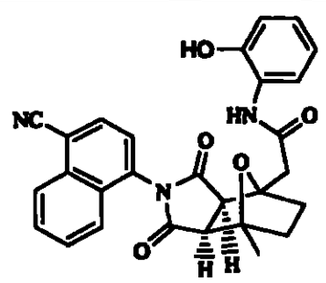
(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-4-etiloctahidro-5-hidroxi-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (435)



DBAD (39.6 mg, 0.172 mmol) se agregó a una solución de PPh_3 (45.1 mg, 0.172 mmol) en THF (0.8 mL). Luego de agitar a durante 10 min, se agregó 4-cianofenol (20.5 mg, 0.172 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más. Se agregó compuesto **434C** (25.0 mg, 0.062 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante TLC preparativa eluyendo con 10% acetona/$CHCl_3$ produjo 18.1 mg (0.036 mmol, 57.6%) de compuesto **435**. Condiciones HPLC: 96% a 3.15 min (YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 508.14 $[M+H]^+$.

Ejemplo 436

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-N-(2-hidroxifenil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-expoxi-4H-isoindol-4-etanamida (436)



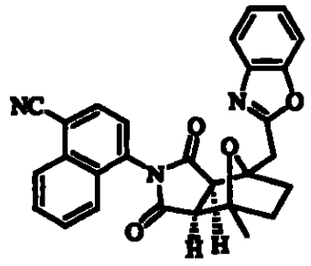
734

00728

Compuesto **234B** (0.100 g, 0.256 mmol) se disolvió en DMF (anhidro, 1.5 mL), se agregó BOP (0.225 g, 0.51 mmol) seguido por 2-aminofenol (0.056 g, 0.51 mmol) y N-metilmorfolina (0.056 mL, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo argón durante 3 horas, seguidamente el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) para producir 0.078 g de compuesto **436** como un sólido café claro. HPLC: 100% a 3.037 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 482.34 $[M+H]^+$.

Ejemplo 437

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-(2-Benzoxazolilmetil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (437)

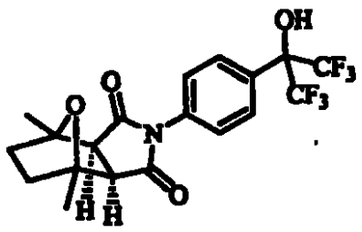


Trifenilfosfina (0.082 g, 0.312 mmol) y DBAD (0.072 g, 0.312 mmol) se mezclaron en THF (0.5 mL). Tras dejar que la mezcla anterior reaccionara durante 15 minutos, se agregó compuesto **436** (0.075 g, 0.156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas y luego se purificó el material crudo mediante HPLC preparativa de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) para producir 0.052 g de compuesto **437** como un sólido café claro. HPLC: 100% a 3.443 min (tiempo de retención) (YMC S5 ODS columna 4.6 x 50

mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z 464.18 $[M+H]^+$.

Ejemplo 438

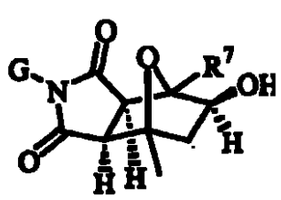
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (438)



Una mezcla de 2-(4'-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (95.7 mg, 0.369), compuesto 20A (48.3 mg, 0.246 mmol), trietilamina (0.15 mL) y $MgSO_4$ (50 mg) en tolueno (1 mL) se calentó en un tubo sellado a 135°C durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía preparatoria de fase reversa (YMC S5 ODS 20 X 100 mm, 20-100% metanol acuoso durante 15 minutos que contenía 0.1% TFA, 20 mL/min, monitoreando a 220 nm) produjo 44.0 mg (41%) de compuesto 438 como un sólido blanco. HPLC: 99% a 3.10 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z [M+H] = 438.14.

Ejemplos 439 a 454

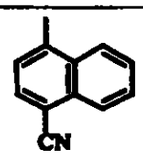
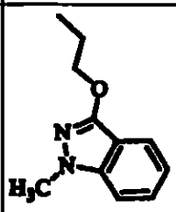
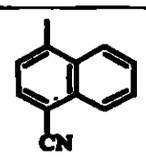
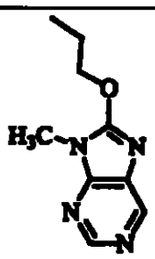
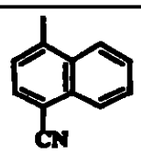
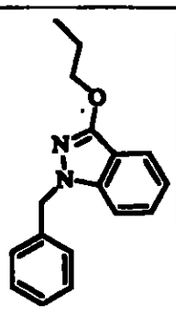
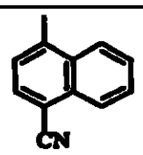
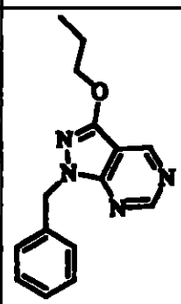
Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. Los compuestos de Ejemplos 439 a 454 tienen la siguiente estructura (L es un enlace):



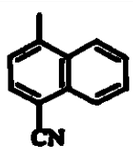
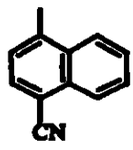
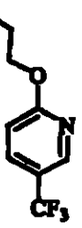
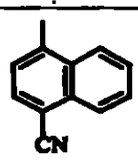
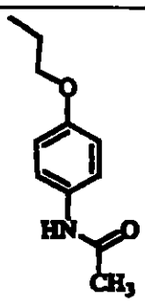
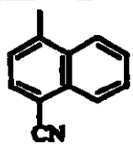
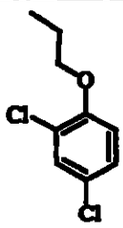
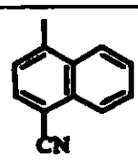
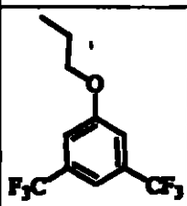
donde G, R^7, el nombre del compuesto, tiempo de retención, masa molecular, y el procedimiento empleado, se exponen en **Tabla 9.** No se determinó la configuración absoluta de los siguientes compuestos. Para simplicidad en la nomenclatura, compuesto **243Di** se designa aquí como teniendo una configuración "S" y compuesto **243Dii** como teniendo una configuración "R". Productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **243Di** se designan aquí como teniendo una configuración "S" y productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **243Dii** se designan aquí como teniendo una configuración "R". Análogamente, el compuesto 428i se designa aquí como teniendo una configuración "S" y compuesto 428ii como teniendo una configuración "R". Productos enantioméricamente puros derivados de compuesto 428i se designan aquí como teniendo una configuración "S" y productos enantioméricamente puros derivados de compuesto 428ii se designan aquí como teniendo una configuración "R".

Las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de **Tabla 9** son las siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LCMS*** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 2 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LC'**= YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados en **Tabla 9** se determinaron por MS (ES) mediante la fórmula m/z.

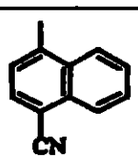
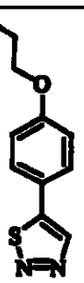
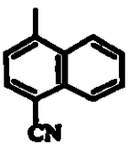
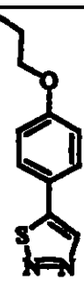
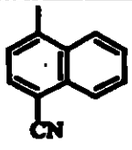
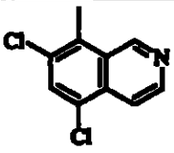
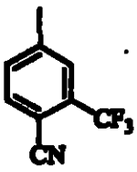
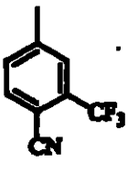
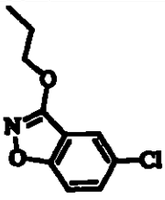
Tabla 9

Ej. No	G	R^7	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min./ Masa Molecular	Proced. de Ej.
439			[3aR-(3aα,4β,5β.7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(1-metil-1H-indazol-3-il)oxi] etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.33 LC 523.3 $[M+H]^+$	251,253
440			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(9-metil-9H-purin-8-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	2.34 LC 525.2 $[M+H]^+$	251,253
441			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[[1-(fenilmetil)-1H-indazol-3-il]oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.73 LC	243Dii, 244Dii
442			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[[1-(fenilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.37 LC	251,253

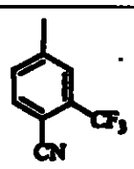
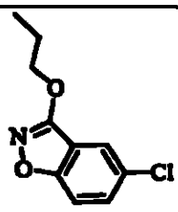
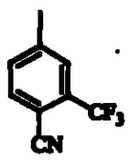
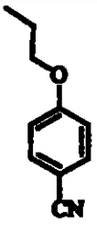
00732

443			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.45 LC 538.23 $[M+H]^+$	243Di, 244Di
444			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.46 LC 538.24 $[M+H]^+$	243Dii, 244Dii
445			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-N-[4-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-7H-isoindol-7-il]etoxy] fenil]acetamida	2.747 LC 526.28 $[M+H]^+$	243Dii, 244Dii
446			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(2,4-Dichlorofenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.71 LC 537.17 $[M+H]^+$	243Dii, 244Dii
447			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[3,5-Bis (trifluorometil)fenoxi]etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.89 LC 605.25 $[M+H]^+$	243Dii, 244Dii

739
00783

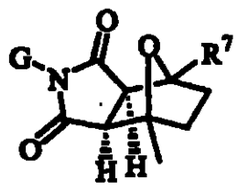
448			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(1,2,3-tiadiazol-5-il)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.14 LC 553.1 $[M+H]^+$	243Di, 244Di
449			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(1,2,3-tiadiazol-5-il)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]- 1-naftalenocarbonitrilo	3.15 LC 553.23 $[M+H]^+$	243Dii, 244Dii
450			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5,7-Dichloro-8-quinolinil)oxi]etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, trifluoroacetato (1:1)	3.70 LC 588.26 $[M+H]^+$	243Dii, 244Dii
451			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Cianofenoxi)etil] octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo	3.087 LC 512.13 $[M+H]+$	431
452			[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Chloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi] etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo	3.563 LC 562.08 $[M+H]^+$	431

740
00734

453			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Chloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi] etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo	3.57 LC 562.08 $[M+H]^+$	430
454			[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octa-hidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo	3.087 LC 512.08 $[M+H]^+$	430

Ejemplos 455 a 457

Compuestos adicionales de la presente invención se prepararon por procedimientos análogos a los descritos más arriba en el texto. Los compuestos de Ejemplos 455 a 457 tienen la siguiente estructura (L es un enlace):

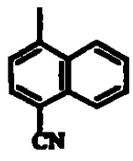
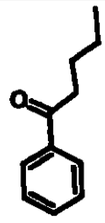
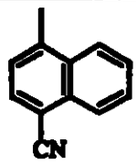


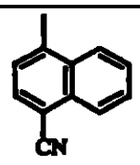
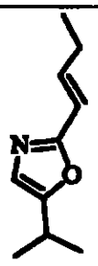
donde G, R^7, el nombre del compuesto, tiempo de retención, masa molecular, y el procedimiento empleado, se exponen en **Tabla 10.** No se determinó la configuración absoluta de los siguientes compuestos. Para simplicidad en la nomenclatura, compuesto **238i** se designa aquí como teniendo una configuración "R" y compuesto **238ii** como teniendo una configuración "S". Productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **238i** se designan aquí como teniendo una configuración "R" y

productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **238ii** se designan aquí como teniendo una configuración "S".

Las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención de los compuestos de **Tabla 10** son las siguientes: **LCMS** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LCMS*** = YMC S5 ODS columna, 4.6 X 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 2 minutos que contenía 0.1% TFA; 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. **LC** = YMC S5 ODS columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% MeOH/H_2O durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm. La masa molecular de los compuestos enumerados en **Tabla 10** se determinó por MS (ES) mediante la fórmula m/z.

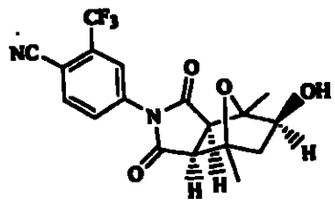
Tabla 10

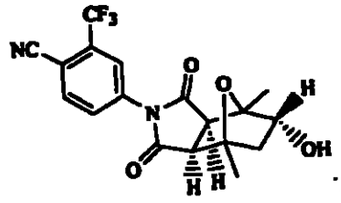
Ej. No	G	R^7	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min./ Masa Molecular	Proced. de Ej.
455			(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenilbutil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.53 LC 479.35 $[M+H]^+$	265,249
456			(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-[5-(1-metiletil)-2-oxazolil]propil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.547 LC 484.28 $[M+H]^+$	248,249

457			[3aα,4β,5β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-[5-(1-metiletil)-2-oxazolil]-2-propenil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo	3.66 LC 482.28 $[M+H]^+$	248,249

Ejemplo 458

(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo & (3aα,4β,5α,7β 7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (221B & 222D)





Compuesto **20B** se convirtió en compuestos **221B** y **222D** (también sintetizados como compuestos **221B** y **222D**) mediante biotransformación.

Compuesto **20B** se hidroxiló por *Amycolatopsis orientalis* (ATCC 43491). Un 1 ml de cultivo de un vial congelado se utilizó para inocular 100 ml de medio en un matraz Erlenmeyer porcionado de 500 mL y el matraz se incubó a 28°C, a 200 rpm durante 3 días. Una porción de 10 mL de este cultivo se empleó para inocular 100 mL de medio en un matraz Erlenmeyer de 500 ml y el matraz se incubó a 28°C, a 200 rpm durante 1 día. Se distribuyeron porciones de 10 mL del cultivo de 1 día a cada uno de tres matraces de 50 ml. Compuesto **20B** (3 mg en 0.1 mL metanol) se agregó a cada cultivo y las incubaciones se continuaron durante 3 días. El caldo de cultivo en cada matraz se extrajo con 20 mL de acetato de etilo, y los extractos combinados de acetato de etilo se evaporaron a sequedad a 40°C bajo un chorro de nitrógeno. El residuo se disolvió en 1.2 mL metanol y se analizó mediante HPLC, LC/MS y LC/NMR. La solución contenía 2.5 mg del Compuesto restante **20B**, 1.6 mg de compuesto **221B**, y

1.3 mg de compuesto **222D**. Los análisis MS y NMR concordaron con las estructuras indicadas más arriba.

Medio: 0.5% nutrisoy tostado, 2% glucosa, 0.5% extracto de levadura, 0.5% K_2HPO_4, 0.5% NaCl, ajustado a pH 7 con HCl (R. V. Smith y J. P. Rosazza, Arch. Biochem. Biophys., **161**, 551-558 (1974)

Análisis HPLC

Columna: Phenomenex Luna C18, 150x2 mm, 5µ

Fase móvil: solvente A: 95% 20 mM acetato de amonio pH 5.1, 5% acetonitrilo

solvente B: 95% acetonitrilo, 5% 20 mM acetato de amonio pH 5.1 gradiente lineal que va desde 100% solvente A a 5% solvente A en 25 minutos seguida por equilibración a 100% solvente A durante 8 minutos.

temperatura: 40°C

detección: 250 nm

volumen de inyección: 1 µL

tiempos de retención: compuesto **20B**, 20.8 min; compuesto **221B**, 16.5 min; compuesto **222D**, 17.8mm

Condiciones HPLC

Se emplearon condiciones HPLC Quiral para la separación de enantiómeros y se emplearon condiciones HPLC aquiral para la separación de diastereómeros de los análogos hidroxilados de compuesto **20B** (i.e., compuestos **221B** y **222D** y compuestos **254i** y **254ii**)

Se usaron dos métodos bajo condiciones HPLC Quiral, fase reversa (RP) para análisis quiral de productos de biotransformación en muestras biológicas y fase normal (NP) para muestras no biológicas.

Condición RP-HPLC Quiral

Columna:	CHIRALPAK AD-R
	4.6 x 250 mm, 10 µ
Temperatura:	40°C

744
00738

Volumen de Inyección:	5 ó 20 µL
Fase Móvil:	A: MeCN
	B: H_2O
	Isocrática, 30% de A, 18 min.
Rata de Flujo:	1 mL/min.
Detección UV:	242 nm

Condición NP-HPLC Quiral

Columna:	CHIRALPAK AD
	4.6 x 250 mm, 10 µ
Temperatura:	25°C
Volumen de Inyección:	5 ó 20 µL
Fase Móvil:	A: Heptano
	B: MeOH/Etanol
	(1:1)
	Isocrática, 80% de A, 20 min.
Rata de Flujo:	1 mL/min.
Detección UV:	242 nm

Bajo estas condiciones, compuestos **254i** y **254ii** tuvieron tiempos de retención de 8.5 minutos y 9.85 minutos, respectivamente.

Se empleó HPLC de fase reversa para la separación de los compuestos diastereoméricos **221B** y **222D:**

Fase Móvil:

Solvente A: 95% 20 mM acetato de amonio pH 5.1, 5% acetonitrilo

Solvente B: 95 % acetonitrilo, 5% 20 mM acetato de amonio pH 5.1

Gradiente:

Gradiente lineal que va desde 100% solvente A a 5% solvente A en 25 minutos seguida por equilibración a 100% solvente A durante 8 minutos. Tiempo total de ejecución 36 minutos.

745

00788

Rata de Flujo:

0.2 ml/min

Columna:

Phenomenex Luna 5 micron C_{18} 150X2.0 mm id

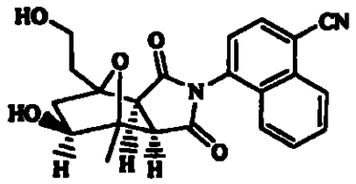
Detección:

Detección UV a 242 nm

Bajo estas condiciones, compuestos **221B** y **222D** tenían tiempos de retención de 18.983 min y 20.362 min, respectivamente.

Ejemplo 459

(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo (459)



Compuestos **223A** y **331** se convirtieron en compuesto **459** mediante biotransformación.

Hidroxilación microbiana de compuesto 223A

1. Reacción

A un matraz de 500 mL que contenía 100 ml del medio de transformación se agregó un vial congelado (aproximadamente 2 ml) de *Streptomyces griseus* ATCC 10137. El medio de transformación se preparó en la siguiente forma: a un vaso plástico de laboratorio de 2 L se agregó 20 g de dextrosa, 5.0 g de extracto de levadura, 5.0 g de harina de soya, 5.0 g de cloruro de sodio, 5.0 g de fosfato de potasio (dibásico) y 1 L de agua deionizada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 a 30 min. A continuación el pH de la mezcla se ajustó a 7.0 con 1 N HCl ó 1 N NaOH. La mezcla resultante se dispensó en matraces de 500 ml (100 ml por matraz). Los matraces se cubrieron con Bio/Wrap y se esterilizaron en

autoclave a 121°C durante 15 minutos y se enfriaron a temperatura ambiente antes del uso.

El cultivo se incubó a 28°C y a 250 rpm durante 24 horas. Diez mL del cultivo resultante se transfirieron a un matraz de 50 mL, al cual se agregó 1 mg de compuesto **223A** en 0.2 ml etanol. El matraz se incubó a 28°C y 250 rpm durante 24 horas, y el cultivo de reacción se extrajo con EtOAc (10 ml). El extracto EtOAc se secó bajo N_2 y el residuo se disolvió en 1 ml de MeOH (extracto de reacción).

2. Análisis del Producto

HPLC:

10 µL del extracto de reacción se inyectaron en una columna HPLC (YMC ODS-AQ C-18 columna, 150 x 6.0 mm i.d.). La columna se eluyó con 1 mM HCl en agua /CH_3CN a una rata de flujo de 1.2 mL/min: 30 a 60% CH_3CN durante 8 min, 60 a 85% CH_3CN durante 0.5 min, 85% CH_3CN durante 1 min, 85 a 30% CH_3CN durante 0.5 min. Los eluyentes se monitorearon a 300 nm. Se observaron dos picos principales con una proporción de área de aproximadamente 1 a 1, que tenían los mismos espectros UV que los de compuestos **459** y **331**, y presentaron tiempos de retención de 4.55 min y 7.23 min, respectivamente, coincidiendo con los tiempos de retención de muestras auténticas de compuesto **459** (4.53 min) y compuesto **331** (7.2 min).

LC/MS

El extracto de reacción: dos picos UV principales.

Pico 1, Tr 4.68 min: 391 $[M+H]^+$, 343, 319, 303, 289

Pico 2, Tr 5.35 min: 375 $[M+H]^+$, 345

Muestras Auténticas

Compuesto **459**, Tr 4.82 min: 391 $[M+H]^+$, 343, 319, 289

Compuesto **331**, Tr 5.48 min: 375 $[M+H]^+$, 345

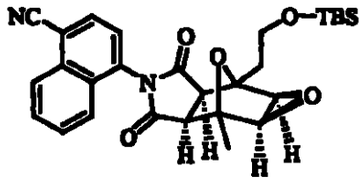
Hidroxilación microbiana de compuesto 331

A un matraz de 500 mL que contenía 100 ml del medio de transformación se agregó un vial congelado (aproximadamente 2 ml) de *Streptomyces griseus* ATCC 10137. El medio de transformación se preparó en la siguiente forma: a un vaso plástico de laboratorio de 2 L se agregó 20 g de dextrosa, 5.0 g de extracto de levadura, 5.0 g de harina de soya, 5.0 g de cloruro de sodio, 5.0 g de fosfato de potasio (dibásico) y un L de agua deionizada, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 a 30 min. A continuación se ajustó el pH de la mezcla a 7.0 con 1 N HCl o 1 N NaOH. La mezcla resultante se dispensó en matraces 500 mL (100 ml por matraz). Los matraces se cubrieron con Bio/Wrap y se esterilizaron en autoclave a 121°C durante 15 minutos y se enfriaron a temperatura ambiente antes del uso.

El cultivo se incubó a 28°C y 250 rpm durante 3 días. Un mL del cultivo resultante se agregó a un matraz de 500 mL que contenía 100 mL del medio de transformación y el matraz se incubó a 28°C y 250 rpm durante 24 horas. Diez mL del cultivo resultante se transfirieron a un matraz de 50 mL, al cual se agregó 1 mg de compuesto **331** en 0.2 mL etanol. El matraz se incubó a 28°C y 250 rpm durante 23 horas. El análisis HPLC mostró que la proporción de área pico del compuesto **459** al compuesto **331** en el cultivo de reacción era de aproximadamente 1.1/1.

Ejemplo 460

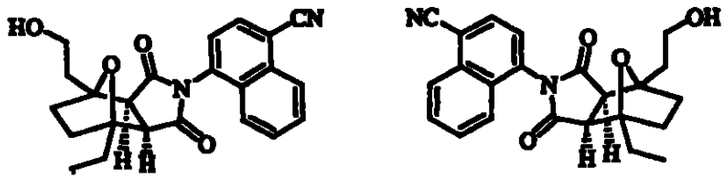
[1aα,2β,2aα,5aα,6βb,6aα)-4-[2-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil]octahidro-6-metil-3,5-dioxo-2,6-epoxi-4H-oxireno[f]isoindol-4-il]-1-naftalenocarbonitrilo (460)



Compuesto **231A** (2.00 g, 4.10 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó mCPBA (2.36 g, 8.20 mmol). La mezcla de reacción se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó bajo argón durante 18 horas, seguido por la adición de Na_2SO_3 al 10% (25 ml) y $NaHCO_3$ saturado (25 ml). Luego de agitar durante 20 minutos, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir 2.0 g compuesto **460** como un sólido amarillo claro. HPLC: 99% a 4.00 min (tiempo de retención) (Phenomenex-prime S5-C18 columna 4.6 x 50 mm eluyendo con 10-90% metanol acuoso durante 4 minutos que contenía 0.2% ácido fosfórico, 4 mL/min, monitoreando a 220 nm), MS (ES): m/z [M+H]=505.19

Ejemplo 461

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-Etiloctahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo & [3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-Etiloctahidro-7-[2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitril (461i & 461ii)



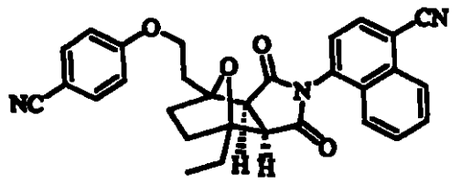
La mezcla racémica de compuestos **245C** se separó mediante HPLC quiral preparativa de fase normal usando una columna Chiracel AD (5 cm x 50 cm), eluyendo con 20% solvente B (50% MeOH/EtOH) en solvente A (Heptano), rata de flujo: 50 mL/min. Compuesto **461i** se eluyó a partir de 80 min a 100 min y compuesto **461ii** se eluyó a partir de 125 min a 150 minutos.

La conformación absoluta para compuestos **461i** y **461ii** no se determinó. Para simplicidad en la nomenclatura, compuesto **461i** se designa aquí como teniendo una configuración "R" y compuesto **461ii**

como teniendo una configuración "S". Productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **461i** se designan aquí como teniendo una configuración "R" y productos enantioméricamente puros derivados de compuesto **461ii** se designan aquí como teniendo una configuración "S".

Ejemplo 462

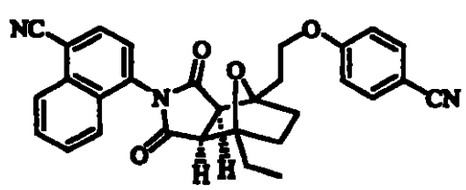
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo (462)



DBAD (29.5 mg, 0.128 mmol) se agregó a una solución de PPh_3 (33.6 mg, 0.128 mmol) En THF (0.5 mL). Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó 4-cianofenol (15.2 mg, 0.128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más. Se agregó compuesto **461i** (18.3 mg, 0.047 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 40% EtOAc/hexano produjo 16.9 mg (0.034 mmol, 73.2%) de compuesto **462**. Condiciones HPLC: 98% a 3.64 min (YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 492.23 $[M+H]^+$.

Ejemplo 463

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1 -naftalenocarbonitrilo (463)



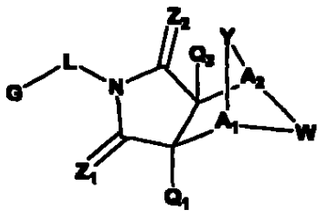
DBAD (29.5 mg, 0.128 mmol) se agregó a una solución de PPh_3

(33.6 mg, 0.128 mmol) en THF (0.5 mL). Luego de agitar durante 10 minutos, se agregó 4-cianofenol (15.2 mg, 0.128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos más. Se agregó compuesto **461ii** (18.3 mg, 0.047 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida. Purificación mediante cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con 40% EtOAc/hexano produjo 18.1 mg (0.037 mmol, 78.4%) de compuesto **463**. Condiciones HPLC: 97% a 3.63 min (YMC S5 ODS 4.6 X 50 mm, 10%-90% metanol acuoso durante 4 minutos gradiente con 0.2% H_3PO_4, detectando a 220 nm). MS (ES): m/z 492.17 $[M+H]^+$.

Reivindicaci nes

Reivindicamos:

1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



(Ia)

en donde los símbolos tienen los siguientes significados y se seleccionan, para cada ocurrencia, independientemente:

G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O,S,NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y' es J-J'-J" donde J es (CR^7R^7)n y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, CR^7R^7, R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, $OP{=}OOR^2$, $OP{=}ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es (CR^7R^7)n y n = 0-3, donde Y no es un enlace; y

W' es CR^7R^7—CR^7R^7, CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde, cuando W' no es NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, $OP{=}OOR^2$, $OP{=}ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N; o alternativamente,

Y' es NR^7-CR^7R^7 y W' es CR^8=$CR^{8'}$; o, alternativamente,

Y' es CR^7R^7-C=O y W' es NR^9-CR^7R^7;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, R^1OC=O, R^4C=O, R^5R^6NC=O, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, C=OSR^1, SO_2R^1 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, R^1OC=O, R^4C=O, R^5R^6NC=O, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, C=OSR^1, SO_2R^1 o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5 o $NR^5(CR^7R^7)n$, donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido,

cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxamida, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo

sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, $C{=}OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$, o, en donde A_1 o A_2 contiene un grupo R^7 y W contiene un grupo R^7, dichos grupos R^7 de A_1 o A_2 y W juntos forman un anillo heterocíclico;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido, $C{=}OSR^1$, $R^1OC{=}O$, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, SO_2OR^1, $S{=}OR^1$, SO_2R^1, $PO_3R^1R^{1'}$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

con las condiciones que:

(1) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es $-CH_2-CH_2-$, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es fenilo, fenilo monosustituido o fenilo el cual se sustituye con dos o más de los siguientes grupos:

metoxi, halo, NO_2, metilo, CH_3-S-, OH, CO_2H, trifluorometilo, -

C(O)-C_6H_5, NH_2, 4-7-epoxi, hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)diona, o -C(O)-CH_3;

(2) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es CR^7, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(3) cuando Y' es -O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es C-CH_3, entonces G-L no es fenilo sustituido con cloro y/o metilo;

(4) cuando Y' es -O- o -S-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y uno de A_1 y A_2 es CH y el otro es CH o C-alquilo, entonces G-L no es piperazina-alquil- N-sustituido o imidazolidina-alquil- N-sustituido;

(5) cuando Y' es -O-; Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es oxazol o triazol;

(6) cuando Y' es -O-; Q_1 y Q_2 son hidrógeno o metilo, Z_1 y Z_2 son O, W' es CH_2-CH_2, y A_1 y A_2 son CH ó C-CH_3, entonces G-L no es tiazol o tiazol sustituido;

(7) cuando Y' contiene un grupo J' seleccionado de S, S=O, SO_2, NH, NR^7, R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OSO_2, NHNH, NHR^6, NR^6NH o N=N, W' es CR^7R^7-CR^7R^7, y Z_1 y Z_2 son O, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(8) cuando Y es NR^7, W' es fenilo no sustituido o sustituido, y Q_1 y Q_2 son hidrógeno, entonces Z_1 y Z_2 no son O;

(9) cuando Y' es —O—, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es dihidroisoxazol que lleva un un grupo fenilo opcionalmente sustituido, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es fenilo no sustituido o diclorofenilo;

(10) cuando Y' es O, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es óxido de etileno, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es metilfenilo o clorofenilo;

(11) cuando Y' es NR^7—CR^7R^7, W' es CR^8=CR^8, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, A_1 y A_2 son CH, C-CH_3, C-CH_2-C_6H_5 o C-CH_2-CH_3, y Z_1

256 00750

y Z_2 son O, entonces G-L no es fenilo no sustituido, fenilo monosustituido o metilpiridinilo;

(12) cuando Y' es CR^7R^7—C=O, W' es NR^9—CR^7R^7, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, A_1 y A_2 son CH, y Z_1 y Z_2 son O, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(13) cuando Y' es CHR^7—NR^7 donde R^7 es fenilo no sustituido, metoxi o etoxi y R^7 es fenilo no sustituido, metilo o -C(O)-C_6H_5, W' es dimetoxifenileno o fenileno no sustituido, Z_1 y Z_2 son O, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, A_1 y A_2 son CH, C-CN, C-C(O)-C_6H_5, o -C(O)-dimetoxifenilo, entonces G-L no es fenilo no sustituido;

(14) el compuesto de fórmula Ia no es 6,10-epitio-4H-tieno-[3',4':5,6]ciclooct[1,2-*f*]isoindol-7,9(5H,8H)diona, 8-(3,5-diclorofenil)-6,6a,9a,10,11,12-hexahidro-1,3,6,10-tetrametil-2,2,13-trióxido, (6R,6aR,9aS,10S);

(15) cuando Y' es O, W' es $-CH_2-CH_2-$, Q_1 y Q_2 son metilo, Z_1 y Z_2 son O, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es fenilo no sustituido, fenilo sustituido con metoxi, fenil-alquil-, o morfolina-alquilo, ni es el compuesto unido a él mismo a través de un grupo L que es alquileno para formar un compuesto bis;

(16) cuando Y' es —O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es CR^7R^7-CR^7R^7, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es un grupo fenilo no sustituido; y

(17) cuando Y' es —O-, Q_1 y Q_2 son hidrógeno, Z_1 y Z_2 son O, W' es ciclopentilo, ciclohexilo, 3-fenil-2-isoxazolina o CR^7R^7-CR^7R^7 donde R^7 y R^7 se definen cada uno independientemente como Cl, Br, H y 4-butirolactona y R^7 y R^7 no son todos simultáneamente H, y A_1 y A_2 son CH, entonces G-L no es un anillo naftilo no sustituido o un anillo fenilo monosustituido, donde dicho sustituyente es metoxi, Br, Cl, NO_2, metilo, etilo, CH_2-fenilo, S-fenilo, o O-fenilo.

2. El compuesto de Reivindicación 1 en donde

G es un grupo arilo o heterociclo, deonde dicho grupo es mono o

policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S, NH, o NR^6;

A_1 es R^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y' es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^{7'})n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, $CR^7R^{7'}$, $R^2P=O$, $R^2P=S$, $R^2OP=O$, $R^2NHP=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es $(CR^7R^{7'})n$ y n = 0-3, donde Y' no es un enlace;

W' es $CR^7R^{7'}$—$CR^7R^{7'}$, $CR^7R^{7'}$—C=O, NR^9—$CR^7R^{7'}$, $N=CR^8$, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde, cuando W' no es NR^9—$CR^7R^{7'}$, $N=CR^8$, N=N, NR^9—$NR^{9'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^{7'}$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^{7'}$,

nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5 o $NR^5(CR^7R^7)n$, donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxamida, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo

sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, R^1CO, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC=O$, $C=OSR^1$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocciclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido, $C=OSR^1$, $R^1OC=O$, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, $R^1R^{1'}NC=O$, $S=OR^1$, SO_2R^1, $PO_3R^1R^{1'}$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido; heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

con las condiciones (1) a (17) de dicha fórmula Ia, y además donde (i) cuando Y' es -O- y W' es $CR^7R^7—CR^7R^7$, A_1 y A_2 no son simultáneamente CH; y (ii) cuando L es un enlace, G no es un grupo fenilo no sustituido.

3. El compuesto de Reivindicación 1, en donde

G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y el cual se sustituye opcionalmente en una o más posiciones;

Z_1 es O;

Z_2 es O;

A_1 es CR^7;

A_2 es CR^7;

Y' es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, CR^7R^7, $R^2P=O$, $R^2P=S$, $R^2OP=O$, $R^2NHP=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2 NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterociclo sustituido, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, sonde Y' no es un enlace;

W' es $CR^7R^7—CR^7R^7$, $CR^7R^7—C=O$, $NR^9—CR^7R^7$, $N=CR^8$, N=N, $NR^9—NR^{9'}$, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde, cuando W' no es $NR^9—CR^7R^7$, $N=CR^8$, N=N, $NR^9—NR^{9'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$,

761

00755

OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, o NR^4R^5;

L es un enlace;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido,

cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo

sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, amino, NHR^4, NR^2R^5, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, $R^1R^{1'}NC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, $R^1R^{1'}NC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$; y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

con las condiciones(1) a (17) de dicha fórmula Ia, y además donde (i) cuando Y' es -O- y W' es $CR^7R^{7'}$—$CR^7R^{7'}$, A_1 y A_2 no son simultáneamente CH; y (ii) cuando L es un enlace, G no es un grupo fenilo no sustituido.

4. Un compuesto seleccionado del grupo conformado por:

(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)tetrahidro-4,7-etanotiopirano[3,4-c]pirrol-1,3,8(2H,4H)-triona (1C);

(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)tetrahidro-4,7-etanotiopirano[3,4-c]pirrol-1,3,8(2H,4H)-triona 5,5-dióxido (2);

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Clorofenil)hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3);

(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (4i & 4ii, respectivamente);

(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (5i & 5ii, respectivamente);

(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-5-(hidroximetil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (6i & 6ii, respectivamente);

(3aα,4α,7α,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-5-(hidroximetil)-4-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (7);

(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (8);

Ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromofenil)octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico fenil éster (9);

Ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromofenil)octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico fenilmetil éster (10);

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona trifluoroacetato (11);

(3aα,4α,7α,7aα)-5-Acetilhexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (12);

(3aα,4α,7α,7aα)-5-Benzoilhexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (13);

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona (14);

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-5-(fenilmetil)-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona trifluoroacetato (15);

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-5-propil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3(2H)-diona trifluoroacetato (16);

Ácido (3aα,4α,4aβ,5aβ,6α,6aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]decahidro-1,3-dioxo-4,6-(iminometano)ciclopropa[f]isoindol-7-carboxílico fenilmetil éster (17);

(3aα,4α,4aβ,5aβ,6α,6aα)-4-[Decahidro-1,3-dioxo-4,6-(iminometano) ciclopropf[f]isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (18);
(3aα,4α,4aβ,5aβ,6α,6aα)-4-[Decahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,6-(iminometano)ciclopropf[f]isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (19);
(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (20B);
(3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil] tio]fenil]acetamida (21E);
(3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]sulfinil]fenil]acetamida (22);
(3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]sulfonil]fenil]acetamida (23);
(3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-N-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil) fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil] bencenosulfonamida (24Ci & 24Cii, respectivamente);
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (25B);
(3aα,4α,7α,7aα)- y (3aα,4β,7β,7aα)-N-[4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]fenil]acetamida (26Ci & 26Cii, respectivamente);
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (27D);
(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-(2-naftalenil)-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona (28B);
(3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-dimetil-4,7-epitio-1H-isoindol-1,3(2H)-diona 8-óxido (29);
(3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epitio-1H-isoindol-1,3(2H)-diona 8-óxido (30);
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (31 D);

(3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (32i & 32ii, respectivamente);

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (33);

(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona (34B);

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (35);

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-(2-Bromoetil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (36);

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (37);

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2-Fluorenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3-Cloro-4-(4-morfolinil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-1-naftalenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Amino-1-naftalenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(7-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(1H-indol-5-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(1H-indazol-6-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-

1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,3-Benzodioxol-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Amino-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-yodofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(8-quinolinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[2-oxo-4-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran -7-il]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,5-Dimetoxi-4-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,4,5-trifluorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,4,5-triclorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2-Amino-4,5-diclorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Difluorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-1-Acetil-2,3-dihidro-6-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1H-indol;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Diclorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-

768
00762

1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(3,4,5-triclorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-metoxifenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-metil-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-3-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Dimetilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-3-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-2-metoxi-5-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Amino-3-nitrofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,4-Dimetoxifenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-

769
00783

1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-metil-5-nitro-2-piridinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-Cloro-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-α-fenilbencenoacetonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-metoxi-3-dibenzofuranil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,3,4-trifluorofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-2-metil-1,3-dioxo-1H-isoindol-5-il) hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-2,3,5,6-tetrafluorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[2,5-Dicloro-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[4-(metoximetil)-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(6-Benzotiazolil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-Metoxi-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzoico metil éster;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-Metil-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-oxo-2H-1-benzopiran-6-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,3,5,6-tetrametil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2,4,5-trimetilfenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-

00764

770

1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Fluoro-3-metilfenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(3-metoxi-4-metilfenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-N-Etil-2-metil-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-N-fenilbencenosulfonamida;
(3aα,4β,7β,7aα)-2,6-Dibromo-4-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)bencenosulfonamida;
(3aα,4β,7β,7aα)-2,4-Dimetil-6-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-3-piridinacarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Dibenzofuranil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2'-hidroxi[1,1':3',1"-terfenil]-5'-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(5,6,7,8-tetrahidro-3-hidroxi-2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-1H-indol-6-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,3-Dihidro-2,2-dióxidobenzo[c]tiofen-5-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-benzodioxin-6-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(1H-indazol-5-il)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Amino-2,3,5,6-tetrafluorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-clorofenil)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-

771
00765

1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(5-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Morfolinil)-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzoico metil éster;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-Fluoro-5-(octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[1,2-Dihidro-8-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-7-quinolinil]hexahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[1,2-Dihidro-8-metil-2-oxo-4-(trifluorometil)-7-quinolinil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-2-(4-bromo-3-metilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[(Acetiloxi)metil]-2-(4-bromo-3-metilfenil)-3a,4,7,7a-

tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-(Benzo[b]tiofen-3-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3-Cloro-4-fluorofenil)hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-Metoxi-4-(octahidro-1,3-dioxo-4-metil-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3-Cloro-4-(2-tiazolil)fenil]hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-1-naftalenil)hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-

773

00787

1,3(2H)-diona;

(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Bromo-3-metilfenil)hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4α,7α,7aα)-8-Acetil-2-(3,5-diclorofenil)hexahidro-4,7-imino-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

Ácido (3aα,4α,7α,7aα)-Octahidro-1,3-dioxo-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-etano-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico fenil éster;

(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c] piridin-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-5-metil-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo;

Ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico fenilmetil éster;

(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c] piridin-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4α,7α,7aα)-4-(Octahidro-5-metil-1,3-dioxo-4,7-etano-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

Ácido (3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-1,3-dioxo-4,7-eteno-5H-pirrolo[3,4-c]piridina-5-carboxílico fenilmetil éster;

(3aα,4α,7α,7aα)-2-[4-Bromo-3-(trifluorometil)fenil]tetrahidro-5-metil-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona;

(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona;

(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-5-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-eteno-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-1,3,6(2H,5H)-triona;

(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-[3-(trifluorometil)fenil]-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona;

(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-4-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona;

(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-Hexahidro-4-(4-nitro-1-naftalenil)-2,6-epoxi-3H-

794
00768

oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona;
(1aα,2β,2aα,5aα,6β,6aα)-4-(3,4-Diclorofenil)hexahidro-2,6-epoxi-3H-oxireno[f]isoindol-3,5(4H)-diona;
2-[4-(4-Bromofenoxi)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-(2-metoxifenil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-;
Ácido [(1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil] carbámico (3,5-dimetoxifenil)metil éster;
2-(2,4-Dimetilfenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-(hidroximetil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
4-[Bis(acetiloxi)metil]-2-(3-bromofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
N-[[1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-(2,4,6-trimetilfenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2,2-dimetilpropanamida;
3a,4,7,7a-Tetrahidro-4-(hidroximetil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
3a,4,7,7a-Tetrahidro-4-(hidroximetil)-2-(1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
Ácido 2-Cloro-5-(1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzoico metil éster;
4-[Bis(acetiloxi)metil]-2-(4-bromo-2-nitrofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
3a,4,7,7a-Tetrahidro-4-metil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
2-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
2-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)

benzonitrilo;

2-(4-Fluorofenil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

2,2,2-Trifluoro-N-[(1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil]acetamida;

3a,4,7,7a-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-(4-metil-3-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

Ácido 2-Cloro-5-[1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-4-(hidroximetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]benzoico;

3a,4,7,7a-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-(2-mercaptofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-[2-[(fenilmetil)tio]fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

Ácido [[2-(4-Clorofenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]carbámico 2-metilpropil éster;

4-(1,1-Dimetiletil)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-(4-metilfenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]benzamida;

2,4-Dicloro-N-[[1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]benzamida;

N-[[2-(4-Clorofenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2,4,6-trimetilbencenosulfonamida;

Ácido [(1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil] carbámico 1,1-dimetiletil éster;

N-[(1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-fenil-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il)metil]-2-fenoxiacetamida;

N-[[1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2,2-dimetilpropanamida;

2-(2,4-Diclorofenoxi)-N-[[1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-2-(4-nitrofenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]acetamida;

N-[[1,2,3,3a,7,7a-Hexahidro-2-(4-metilfenil)-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-

il]metil]-3,5-dimetoxibenzamida;
N-[[2-(4-Clorofenil)-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]metil]-2-nitrobencenosulfonamida;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[(1S)-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[(1S)-2-(Acetiloxi)-1-feniletil]-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-3a,4,7,7a-Tetrahidro-2-[(1S)-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[(1R)-1-feniletil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[[[(Octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)metil]amino]benzoico;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-morfolinilmetil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)- y (3aα,4α,7α,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(fenilmetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-(4-[7-[2-(4-Bromofenoxi)etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-[2-(4-yodofenoxi)etil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Etoxifenoxi)etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

777
00771

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Clorofenoxi)etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]benzoico, metil éster;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo, trifluoroacetato;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,1-Dióxidobenzo[b]tiofen-3-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
4-(1,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-4,6,7-trimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3,5(2H,4H)-triona;
(3aα,4α,7α,7aα)-Tetrahidro-4,7-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3,5(2H,4H)-triona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Cloro-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-

epoxi-l H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-Etilhexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-N-(4-fluorofenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, enantiómero de elución más rápida;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(2-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, enantiómero de elución más lenta;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[[(4-Fluorofenil)metil]metilamino]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,5,6,7-tetrametil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-trifluorometil)benzonitrilo, antípoda de elución más rápida;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-trifluorometil)benzonitrilo, enantiómero de elución más lenta;
(3aα,4β,5β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,5α,7β,7aα-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
Ácido (αR)-α-Metoxibencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(Metiltio)-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(Metilsulfinil)-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(Metilsulfonil)-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,5β,7β,7aα)-7-[2-[[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]oxi]etil] hexahidro-5-

hidroxi-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,5β,7β,7aα)-Hexahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,5β,7β,7aα)-7-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]hexahidro-5-hidroxi-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-(Octahidro-5,6-dihidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,5α,6α,7β,7aα)-4-(Octahidro-5,6-dihidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5,6-dihidroxi-4-(hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,5β,6β,7β,7aα)-4-[Octahidro-5,6-dihidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,5β,5aβ,8aβ,8bα)-4-(Decahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,8a-epoxi-2H-furo[3,2-e]isoindol-2-il)-1-naftalenocarbonitrilo;

Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acético;

Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acético, metil éster;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-N-[(4-fluorofenil)metil] octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida;

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil]-4-fluorobenzamida;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-

780
00774

dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
Ácido (4-Fluorofenil)carbámico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etil éster;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,6β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-6-hidroxi-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(Acetiloxi)etil]-2-(4-ciano-1-naftalenil)hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(2-oxoetil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aα,4β(E),7β,7aα]-4-[4-[3-(4-Cianofenil)-2-propenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aα,4β(Z),7β,7aα]-4-[4-[3-(4-Cianofenil)-2-propenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[3-(4-Cianofenil)propil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[(6-Cloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[(6-nitro-1H-indazol-3-il) oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(1,2-Benzisoxazol-3-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(1,2-Benzisoxazol-3-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-

281
00775

naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-(Octahidro-5-hidroxi-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;

(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;

(3aα,4α,7α,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-7-[2-(4-fluorofenoxi)etil] octahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2-metil-4-benzofuranil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(7-Cloro-2-metilbenzo[b]tiofen-4-il)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

Ácido [3aα,4β(E),7β,7aα]-4-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]-2-butenoico, fenilmetil éster;

Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-butanoico;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-N-(4-fluorofenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-butanamida;

[3aS-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(Acetiloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,5β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-7-(2-hidroxietil)-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenil-2-

butenil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenil-2-butenil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-(4-[7-[2-(4-Bromofenoxi)etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-[2-(4-yodofenoxi)etil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Etoxifenoxi)etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Clorofenoxi)etil]octahidro-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]benzoico, metil éster;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometoxi) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(fenilmetoxi) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]hexahidro-7-metil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-[(trifluorometil)

tio]fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]hexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-metil-1,3-dioxo-7-[2-[2-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(2-Bromofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[3-Cloro-4-(2-tiazolil)fenil]hexahidro-4-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(3-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(2-metil-4-nitrofenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)hexahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Diclorofenil)-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil] hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[3-(trifluorometil) fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil) benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Bromofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[(4-Fluorofenil)metil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,6-Dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(1-metil-6-oxo-3-piperidinil) -4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

Ácido (3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]benzoico, fenilmetil éster;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(2-fenoxietil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Dicloro-4-nitrofenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(3,5-Dicloro-4-hidroxifenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Fluoro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[3-metoxi-4-(5-oxazolil)fenil]-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-7-metil-2-(4-nitro-1 -naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-7-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(1,6-Dihidro-1,4-dimetil-6-oxo-3-piridinil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-1,2-bencenodicarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-(2-Bromoetil)hexahidro-7-metil-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[3-(4-morfolinil)fenoxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[4-nitro-3-(trifluorometil) fenoxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-aftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(3-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-3-metil-2-oxo-6-benzotiazolil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(2,3-Dihidro-2-oxo-6-benzotiazolil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-[3-(Dimetilamino)fenoxi]etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]-1,2-bencenodicarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[2-Ciano-5-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)fenil]acetamida;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-(trifluorometoxi)benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-Metoxi-4-(octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-(4,5-Dicloro-1H-imidazol-1-il)fenil]hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-(2-hidroxietil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-Yodo-4-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(4-Ciano-3-fluorofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-(4,5-Dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-[3-metoxi-4-(2-oxazolil)fenil]-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(4-hidroxi-1-naftalenil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(8-hidroxi-5-quinolinil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, trifluoroacetato;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[metil(fenilmetil)amino]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(5-quinolinil)-4,7-epoxi-1H-

isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-5-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-2-piridinacarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-5-(Octahidro-4,7-dimetil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il)-8-quinolinacarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Bromo-4-nitro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1 H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(5-Bromo-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-[8-(trifluorometil)-4-quinolinil]-4,7-epoxi-1 H-isoindol-1,3(2H)-diona;

Ácido 4-Fluorobenzoico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

Ácido bencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

Ácido 4-Fluorobencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4-metil-7-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]-2-(4-nitro-1-naftalenil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(2-naftalenil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Cloro-1-naftalenil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-)epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-N-[(4-Clorofenil)metil]-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida;

Ácido 4,7,7-Trimetil-3-oxo-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-1-carboxílico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

Ácido (αS)-α-Metoxi-α-(trifluorometil)bencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

Ácido (αR)-α-Metoxi-α-(trifluorometil)bencenoacético, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[2-[(7-metil-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[4-[2-(1,2-Benzisoxazol-3-iloxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[2-(Benzoiloxi)etil]-2-(4-ciano-1-naftalenil)hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)-4-[2-[(4-nitrobenzoil)oxi]etil]hexahidro-7-metil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

Ácido 4-clorobenzoico, 2-[(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-ciano-1-naftalenil)octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-i]etil éster;

[3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(1-naftalenil)-2-propenil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(1-naftalenil)propil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(2-metil-6-quinolinil)-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-Hexahidro-2-(5-isoquinolinil)-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(6-Benzotiazolil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;

[3aα,4β,7β,7aα(E)]-4-[Octahidro-4-metil-1,3-dioxo-7-(4-oxo-4-fenil-2-butenil)-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

(3aα,4β,7β,7aα)-2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-N-(2-hidroxifenil)-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-acetamida;

[3aα,4β(E),7β,7aα]-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(6-metil-2-piridinil)-2-propenil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[Octahidro-4-metil-7-[3-(6-metil-2-piridinil)propil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
(3aα,4α,7α,7aα)-4-[4-[(4-Fluorofenil)metil]octahidro-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
(3aα,4α,7α,7aα)-Hexahidro-4,7-dimetil-2-(1-metil-6-oxo-3-piperidinil)-4,7-epoxi-1 H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4α,7α,7aα)-2-(1,6-Dihidro-1,4-dimetil-6-oxo-3-piridinil)hexahidro-4,7-dimetil-4,7-epoxi-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-2-[4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil]octahidro-1,3-dioxo-7-[2-(fenilmetoxi)etil]-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-propanonitrilo;
(3aα,4β,7β,7aα)-4-[7-[2-(4-Cianofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1

00784

790

naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-2-piridinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Clorofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Clorofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3-Cianofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3-Cianofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-1-naftalenil)oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[(5,6,7,8-tetrahidro-5-oxo-1-naftalenil)oxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

00785

791

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-7-[2-[(4-metil-2-oxo-2H-1-benzopiran-7-il)oxi]etil]-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3,5-Dimetoxifenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(3,5-Dimetoxifenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-]-4-[7-[2-(4-Cloro-3-metilfenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-(4-Ciano-2,3-difluorofenoxi)etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-1,2-benzisoxazol-3-il)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(5-Cloro-1,2-benZisoxazol-3-il)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

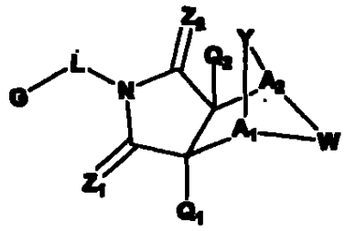
Ácido [3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-3-[2-[2-(4-Ciano-1-naftalenil)octahidro-6-hidroxi-7-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-4H-isoindol-4-il]etoxi]-5-isoxazolcarboxílico, metil éster;

[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[Octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-7-[2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]etil]-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;

[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(7-Cloro-4-quinolinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-

naftalenocarbonitrilo, trifluoroacetato;
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[7-[2-[(7-Cloro-4-quinolinil)oxi]etil]octahidro-5-hidroxi-4-metil-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo, trifluoroacetato;
(1aα,2 β,2aα,5aα,6βb,6aα)-4-[2-[2-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]etil]octahidro- 6-metil-3,5-dioxo-2,6-epoxi-4 H-oxireno[f]isoindol-4-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-Etiloctahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-Etiloctahidro-7-(2-hidroxietil)-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo;
[3aR-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo; y [3aS-(3aα,4β,7β,7aα)]-4-[4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-7-etiloctahidro-1,3-dioxo-4,7-epoxi-2H-isoindol-2-il]-1-naftalenocarbonitrilo.

5. Una composición farmacéutica capaz de tratar una condición asociada a NHR, que comprende un compuesto de la siguiente fórmula I o su sal de aceptación farmacéutica, y un portador de aceptación farmacéutica:



(I)

en donde los símbolos tienen los siguientes significados y se seleccionan, para cada ocurrencia, independientemente:
G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y que opcionalmente se sustituye en una o más posiciones;
Z_1 es O, S, NH, o NR^6;
Z_2 es O, S, NH, o NR^6;
A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, C=O, OC=O, $NR^1C=O$, $CR^7R^{7'}$, $C=CR^8R^{8'}$, $R^2P=O$, $R^2P=S$, $R^2OP=O$, $R^2NHP=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, $OP=OR^2$, OSO_2, $C=NR^7$, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido o arilo o arilo sustituido, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace;

W es $CR^7R^7—CR^7R^{7'}$, $CR^8=CR^{8'}$, $CR^7R^7—C=O$, $NR^9—CR^7R^{7'}$, $N=CR^8$, N=N, $NR^9—NR^{9'}$, $S—CR^7R^{7'}$, $SO—CR^7R^{7'}$, $SO_2—CR^7R^{7'}$, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde cuando W no es $NR^9—CR^7R^{7'}$, $N=CR^8$, N=N, $NR^9—NR^{9'}$, $S—CR^7R^{7'}$, $SO—CR^7R^{7'}$, $SO_2—CR^7R^{7'}$, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OC=O, $NR^1C=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^{7'}$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^{7'}$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5, $NH(CR^7R^7)n$ o $NR^5(CR^7R^7)n$ donde n

= 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxamida, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido,

cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NCO$, $C=OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$, o, en donde A_1 o A_2 contiene un grupo R^7 y W contiene un grupo R^7, dichos grupos R^7 de A_1 o A_2 y W juntos forman un anillo heterocíclico;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido,

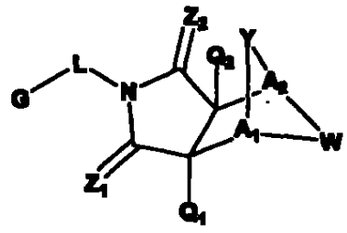
$C{=}OSR^1$, $R^1OC{=}O$, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, SO_2OR^1, $S{=}OR^1$, SO_2R^1, $PO_3R^1R^{1'}$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$.

6. Una composición farmacéutica de Reivindicación 5 que comprende además otro agente anti-cáncer.

7. Un método de modular la función de un receptor hormonal nuclear que comprende administrar a una especie mamífera necesitada de ello una cantidad moduladora efectiva de receptor hormonal nuclear de un compuesto de la siguiente fórmula I:



(I)

en donde los símbolos tienen los siguientes significados y se seleccionan, para cada ocurrencia, independientemente:

G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y que se sustituye opcionalmente en una o más posiciones;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S, NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, C=O, OC=O, $NR^1C=O$, CR^7R^7, C= CR^8R^8', $R^2P=O$, $R^2P=S$, $R^2OP=O$, $R^2NHP=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, $OP=OR^2$, OSO_2, $C=NR^7$, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido o arilo o arilo sustituido, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace;

W es CR^7R^7—CR^7R^7, $CR^8=CR^8$', CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, $N=CR^8$, N=N, NR^9—NR^9', S—CR^7R^7, SO—CR^7R^7, SO_2—CR^7R^7, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde cuando W no es NR^9—CR^7R^7, $N=CR^8$, N=N, NR^1—NR^9', S—CR^7R^7, SO—CR^7R^7, SO_2—CR^7R^7, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OC=O, $NR^1C=O$, $OP=OOR^2$, $OP=ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5, $NH(CR^7R^7)n$ o $NR^5(CR^7R^7)n$ donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxamida, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido,

heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC=O$, $C=OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$, o, en donde A_1 o A_2 contiene un grupo R^7 y W contiene un grupo R^7, dichos grupos R^7 de A_1 o A_2 y W juntos forman un anillo heterocíclico;

R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido, $C=OSR^1$, $R^1OC=O$, $R^1C=O$, R^1NHCO, $R^1R^{1'}NCO$, SO_2OR^1, $S=OR^1$,

800
00794

SO_2R^1, $PO_3R^1R^{1'}$, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$.

8. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es un receptor hormonal nuclear de unión esteroide.

9. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es el receptor de andrógeno.

10. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es el receptor de estrógeno.

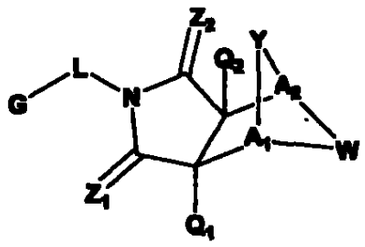
11. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es el receptor de progesterona.

12. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es el receptor glucocorticoide.

13. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es el receptor mineralocorticoide.

14. El método de Reivindicación 7 en donde dicho receptor hormonal nuclear es el receptor de aldosterona.

15. Un método para tratar una condición o desorden que comprende administrar a una especie mamífera necesitada de ello una cantidad de efecto terapéutico de un compuesto de la siguiente fórmula:



(I)

en donde los símbolos tienen los siguientes significados y se seleccionan, para cada ocurrencia, independientemente:

G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y que se sustituye opcionalmente en una o más posiciones;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S, NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y es J-J'-J" donde J es (CR^7R^7)n y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2 NH, NR^7, C=O, OC=O, NR^1C=O, CR^7R^7, C= CR^8R^8', R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, $OPOOR^2$, $OP{=}ONHR^2$, $OP{=}OR^2$, OSO_2, $C{=}NR^7$, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido o arilo o arilo sustituido, y J" es (CR^7R^7)n y n = 0-3, donde Y no es un enlace;

W es CR^7R^7—CR^7R^7, $CR^8{=}CR^8$', CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, $N{=}CR^8$, N=N, NR^9—NR^9', S—CR^7R^7, SO—CR^7R^7, SO_2—CR^7R^7, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde cuando W no es NR^9—CR^7R^7, $N{=}CR^8$, N=N, NR^9—NR^9', S— CR^7R^7, SO—CR^7R^7, SO_2— CR^7R^7, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OC=O, NR^1C=O, $OP{=}OOR^2$, $OP{=}ONHR^2$,

802
00796

OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5, $NH(CR^7R^7)n$ o $NR^5(CR^7R^7)n$, donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^3 y $R^{3'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido; cicloalquenilo o clicloalquenilo

sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, hidroxilamina, hidroxamida, alcoxi o alcoxi sustituido, amino, NR^1R^2, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2OR^1, o SO_2NR^1R';

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^7 y $R^{7'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido,

804
00798

heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, $C{=}OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$, o, en donde A_1 o A_2 contiene un grupo R^7 y W contiene un grupo R^7, dichos grupos R^7 de A_1 o A_2 y W juntos forman un anillo heterocíclico;

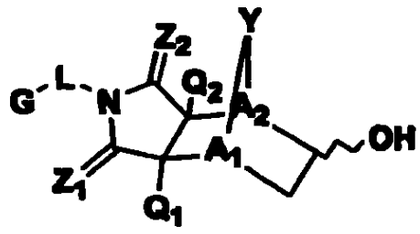
R^8 y $R^{8'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, nitro, halo, CN, OR^1, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, alquiltio o alquiltio sustituido, $C{=}OSR^1$, $R^1OC{=}O$, $R^1C{=}O$, $R^1NHC{=}O$, $R^1R^{1'}NC{=}O$, SO_2OR^1, $S{=}OR^1$, SO_2R^1, $PO_3R^1R^{1'}$, o $SO_2NR^1R^{1'}$; y

R^9 y $R^{9'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C{=}O$, $R^1OC{=}O$, $R^1NHC{=}O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

en donde dicha condición o desorden se selecciona del grupo conformado por enfermedades proliferativas, cánceres, hipertrofia prostática benigna, adenomas y neoplasias de la próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógeno, cardiopatía, condiciones angiogénicas o desórdenes, hirsutismo, acné, hiperpilosidad, inflamación, modulación inmune, seborrea,

endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, alopecia androgénica, hipogonadismo, osteoporosis, espermatogénesis supresora, libido, caquexia, anorexia, inhibición de atrofia muscular en pacientes ambulatorios, supemento de andrógeno para niveles disminuidos de testosterona en los hombres, cánceres que expresan el receptor de estrógeno, cáncer de próstata, cancer de seno, cáncer endometrial, sofocos, sequedad vaginal, menopausia, amenorrea, dismenorrea, anticoncepción, interrupción del embarazo, cánceres que contienen el receptor de progesterona, endometriosis, caquexia, menopausia, ciclosincronía, meninginoma, fibroides, inducción de trabajo de parto, enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, desórdenes sicóticos, fármaco-dependencia, Diabetes Mellitus no dependiente de insulina, desórdenes mediados por el receptor de dopamina, falla cardiaca congestiva, desregulación de la homeostasis de colesterol, y atenuar el metabolismo de un agente farmacéutico.

16. Un método para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula XVI, o su sal:



XVI

donde

G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y que se sustituye opcionalmente en una o más posiciones;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S,NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y' es J-J'-J" donde J es (CR^7R^7)n y n = 0-3, J' es O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7,

OP=OOR^2, OC=O, NR^{1}C=O, OP=ONHR^2, OSO_2, NHNH, NHNR^6, NR^{6}NH, o N=N, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, R^{1}OC=O, R^{4}C=O, R^{5}R^{6}NC=O, HOCR^{7}R^7, nitro, R^{1}OCH$_2$, R^{1}O, NH_2 C=OSR^1, SO_2R^1 o NR^{4}R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, R^{1}OC=O, R^{4}C=O, R^{5}R^{6}NC=O, HOCR^{7}R^7, nitro, R^{1}OCH$_2$, R^{1}O, NH_2 C=OSR^1, SO_2R^1 o NR^{1}R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5 o NR^5$(CR^7R^7)n$ donde n = 0-3;

R^1 y R$^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo

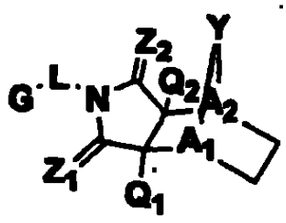
sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$; y

R^7 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC=O$, $C=OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

que comprende los pasos de poner en contacto un compuestode la siguiente fórmula XV, o su sal:

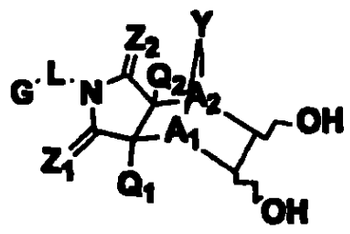


XV

donde los símbolos son como se definen más arriba en el texto;

con una enzima o microorganismo capaz de catalizar la hidroxilación de dicho compuesto XV a dicho compuesto XVI, y efectuar dicha hidroxilación.

17. Un método para la preparación de un compuesto de la siguiente fórmula XVIII, o su sal:



XVIII

donde G es un grupo arilo o heterociclo, donde dicho grupo es mono o policíclico, y que se sustituye opcionalmente sustituido en una o más posiciones;

Z_1 es O, S, NH, o NR^6;

Z_2 es O, S, NH, o NR^6;

A_1 es CR^7 o N;

A_2 es CR^7 o N;

Y' es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, $OP{=}OOR^2$, $OC{=}O$, $NR^1C{=}O$, $OP{=}ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3;

Q_1 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo

sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, $R^1OC=O$, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

Q_2 es H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, arilo o arilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, halo, CN, R^1OCO, $R^4C=O$, $R^5R^6NC=O$, $HOCR^7R^7$, nitro, R^1OCH_2, R^1O, NH_2, $C=OSR^1$, SO_2R^1 o NR^4R^5;

L es un enlace, $(CR^7R^7)n$, NH, NR^5 o $NR^5(CR^7R^7)n$ donde n = 0-3;

R^1 y $R^{1'}$ son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^2 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido;

R^4 es H, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

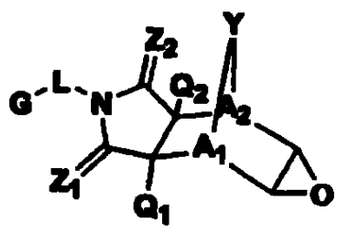
R^5 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido,

cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

R^6 es alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, CN, OH, OR^1, $R^1C=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$; y

R^7 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, cicloalquilalquilo o cicloalquilalquilo sustituido, cicloalquenilalquilo o cicloalquenilalquilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, arilalquilo o arilalquilo sustituido, halo, CN, OR^1, nitro, hidroxilamina, hidroxilamida, amino, NHR^4, NR^2R^5, NOR^1, tiol, alquiltio o alquiltio sustituido, $R^1C=O$, $R^1OC=O$, $R^1NHC=O$, SO_2R^1, SOR^1, $PO_3R^1R^{1'}$, $R^1R^{1'}NC=O$, $C=OSR^1$, SO_2R^1, SO_2OR^1, o $SO_2NR^1R^{1'}$;

que comprende los pasos de poner en contacto un compuesto de la siguiente fórmula XVII, o su sal:

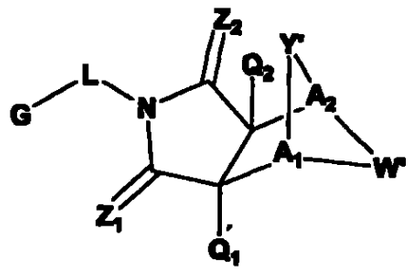


XVII

donde los símbolos son como se definen más arriba en el texto;

con una enzima o microorganismo capaz de catalizar la apertura del anillo epóxido del compuesto XVII para formar el diol de dicho compuesto XVIII, y efectuar dicha apertura del anillo y formación del diol.

18. Un compuesto de la siguiente fórmula Ib:



Ib

donde G, Z_1, Z_2, Q_1 y Q_2 son como se definen en Reivindicación 1;

Y' es J-J'-J" donde J es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, J' es un enlace o O, S, S=O, SO_2 NH, NR^7, CR^7R^7, R^2P=O, R^2P=S, R^2OP=O, R^2NHP=O, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, N=N, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, o heterociclo o heterocciclo, y J" es $(CR^7R^7)n$ y n = 0-3, donde Y no es un enlace; y

W' es CR^7R^7—CR^7R^7, CR^7R^7—C=O, NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—NR^9, cicloalquilo o clicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o clicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, en donde,

cuando W' no es NR^9—CR^7R^7, N=CR^8, N=N, NR^9—NR^9, o heterociclo o heterociclo sustituido, entonces J' tiene que ser O, S, S=O, SO_2, NH, NR^7, OP=OOR^2, OP=$ONHR^2$, OSO_2, NHNH, $NHNR^6$, NR^6NH, o N=N; o alternativamente,

Y' es CR^7R^7-C=O y W' es NR^9-CR^7R^7;

L es un enlace; y

A_1 y A_2 son como se definen más arriba en el texto con la condición que, cuando Y' = O y W' = -CH_2-CH_2-, entonces por lo menos uno de A_1 o A_2 no es CH;

con las condiciones adicionales (2), (3), (6), (7) y (8) de Reivindicación 1.

812

Compuestos de Succinimida Heterocíclicos Fusionados y Sus Análogos, Moduladores de la Función de Receptor Hormonal Nuclear

Extracto de la Divulgación

Compuestos cíclicos fusionados, métodos de usar dichos compuestos en el tratamiento de condiciones asociadas con el receptor hormonal nuclear tales como cáncer y desórdenes inmunes, y composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Rad: 03-22965

807

813

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO

Fecha 11/09/2003

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 19358
Fecha : 07/05/1999
Conferido: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
Pais : US ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 82 PRINCETON, NEW JERSEY
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicacion : 99 28346 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

Iscncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	340	A	CASTRO DUQUE RAMIRO
2	3002		GOMEZ MEJIA HECTOR

Encontrados (1/1) registro(s)

807
808
814

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03022965 00000000 Folios: 426
Fecha (AMD): 2003-03-19 10:54:38
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	X	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	X	( )
- Descripción de la invención.	X	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	X	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable: ANDREA POSSE

Fecha:

809
815

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor: **Oficio N°**
Ramiro Castro Duque
Apoderado
Bristol Myers Squibb Company.

87914

ASUNTO:	Radicación N°	03-22965
	Solicitud Internacional	PCT/US 01/19655
	Fecha inicio fase nacional	19/04/03
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

26 SET. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.