

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 604**

51 Int. Cl.:
C07J 71/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05738987 .6**
96 Fecha de presentación: **06.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1735332**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **LIGANDOS AZACICLOESTEROIDES DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3.**

30 Prioridad:
07.04.2004 US 819849

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:
**ZHAO, Chen;
SUN, Minghua;
COWART, Marlon, D. y
BENNANI, Youssef, L.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 372 604 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ligandos azacicloesteroides del receptor de histamina-3

Campo de la invención

5 Campo Técnico

La invención se refiere a compuestos azacicloesteroides, a composiciones que comprenden dichos compuestos y a métodos para el tratamiento de afecciones y trastornos que usan dichos compuestos y composiciones.

Descripción de tecnología relacionada

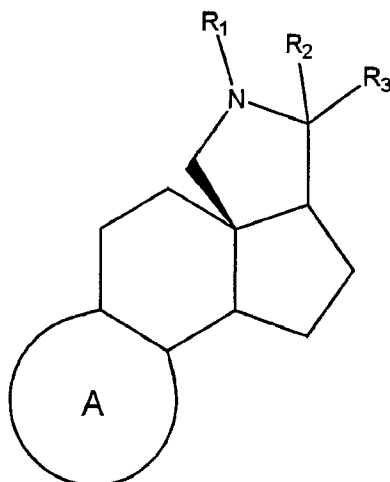
10 La histamina es un modulador de actividad neuronal bien conocido. En la bibliografía se han descrito al menos cuatro tipos de receptores de histamina, denominados típicamente histamina-1, histamina-2, histamina-3 e histamina-4. Se cree que la clase de receptores de histamina, conocida como receptores de histamina-3, desempeña un papel fundamental en la neurotransmisión en el sistema nervioso central.

15 El receptor de histamina-3 (H₃) se caracterizó farmacológicamente por primera vez en las terminales nerviosas histaminérgicas (Nature, 302:832-837 (1983)), donde se regula la liberación de neurotransmisores tanto en el sistema nervioso central como en órganos periféricos, particularmente los pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal. Se piensa que los receptores de H₃ se disponen presinápticamente en las terminaciones nerviosas histaminérgicas y también en neuronas que poseen otra actividad, tal como actividad adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. La existencia de receptores de H₃ se ha confirmado por el desarrollo de agonistas y antagonistas de receptores de H₃ selectivos ((Nature, 327:117-123 (1987); Leurs y Timmerman, ed. "The History of H₃ Receptor: a Target for New Drugs", Elsevier (1998)).

25 La actividad de los receptores de H₃ puede modificarse o regularse mediante la administración de ligandos del receptor de H₃. Los ligandos pueden presentar propiedades antagonistas, agonistas, agonistas parciales o agonistas inversos. Por ejemplo, los receptores de H₃ se han asociado con afecciones y trastornos relacionados con procesos de la memoria y del conocimiento, procesos neurológicos, función cardiovascular y regulación de azúcar en sangre, entre otras actividades sistémicas. Aunque diversas clases de compuestos demuestran que existe actividad moduladora del receptor de H₃, sería beneficioso ofrecer compuestos adicionales que demostrasen actividad en los receptores de H₃ que pudieran incorporarse en composiciones farmacéuticas útiles para procedimientos terapéuticos. El documento GB-A-1.170 945 describe azacicloesteroides y sus actividades antiinflamatorias, antiateromatosas y anticolesterelomiantes pero no menciona ninguno de los efectos sobre los receptores de histamina

35 Sumario de la invención

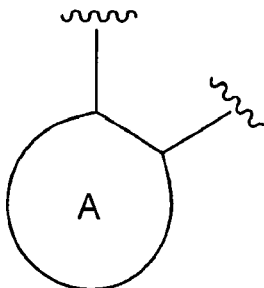
La invención se refiere a compuestos azacicloesteroides, composiciones que comprenden dichos compuesto y métodos de uso de dichos compuestos y composiciones. Los compuestos de la invención tienen la fórmula:



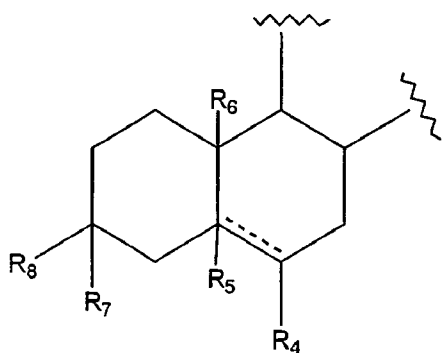
(IA)

40 o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que

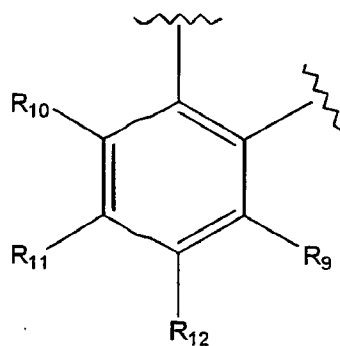
R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo, alquilo, fluoroalquilo y cicloalquilo;
 cada uno de R₂ y R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R₂ y R₃
 tomados juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;
 Ring A de la fórmula:



5 se selecciona entre los siguientes:

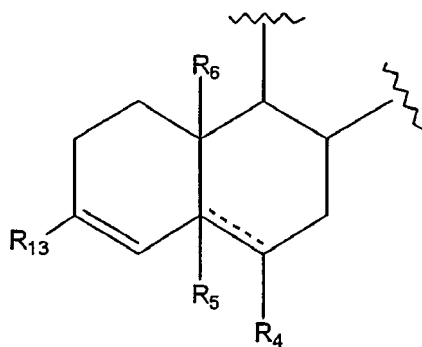


(a)



(b)

y



(c)

10 en la que:

la línea de puntos representa un enlace opcional;
 cada uno de R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor, con la
 condición de que R₅ esté presente únicamente cuando el enlace representado por la línea de puntos esté
 ausente;
 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;
 uno de R₇ y R₈ es hidrógeno; y el otro de R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15
 20
- a) NR₁₈R₁₉; o
 - b) SR₂₀ u O(C=O)N(R₂₀)(R₂₁) y
 - c) NR₂₂(C=O)NR₂₆R₂₇, NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀ o NR₂₂(C=O)C(OR₂₃)R₃₀R_{30b}; y

d) $\text{NR}_{22}\text{SO}_2\text{R}_{31}$ o $\text{NR}_{22}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{22})(\text{R}_{23})$;

o R_7 y R_8 tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un grupo de la fórmula $-\text{C}=\text{C}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$, en la que cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

cada uno de R_9 y R_{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y ciano;

cada uno de R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, heteroarilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y trifluorometilsulfonilo;

o uno de R_{10} y R_{11} o R_{11} y R_{12} tomados junto con los átomos a los que cada uno está unido forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros;

R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R_{18} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y R_{19} se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o R_{18} y R_{19} en cada aparición se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;

cada uno de R_{20} y R_{21} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo.

R_{22} , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_{23} , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

cada uno de R_{26} y R_{27} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, con la condición de que R_{26} y R_{27} no sean ambos alquilo, o R_{26} y R_{27} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR_{23} ;

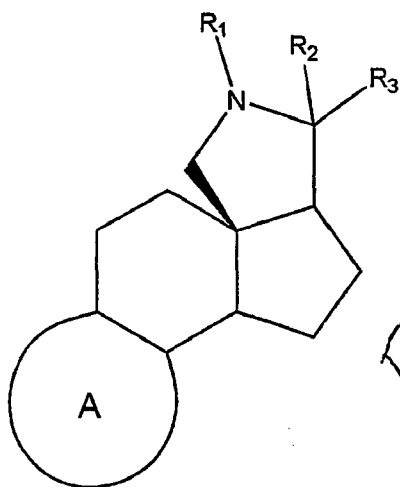
cada uno de R_{28} y R_{29} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R_{28} y R_{29} tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR_{23} ;

R_{30} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

R_{30b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o cuando R_{30} es alquilo y R_{30b} es alquilo, los grupos alquilo pueden estar enlazados entre sí para formar un grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$; y

R_{31} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo.

La invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula IB, como se define más adelante, o el compuesto 2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido benzoico para su uso en un método para tratar una afección modulada mediante los receptores de histamina-3 en un mamífero que comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto, en el que la afección se relaciona con una función en un mamífero seleccionada entre el grupo que consiste en procesos cognitivos y de memoria, procesos neurológicos y regulación del azúcar en sangre

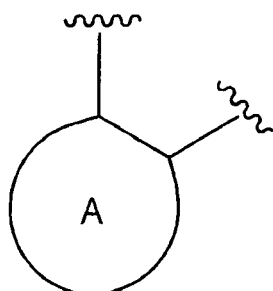


(IB)

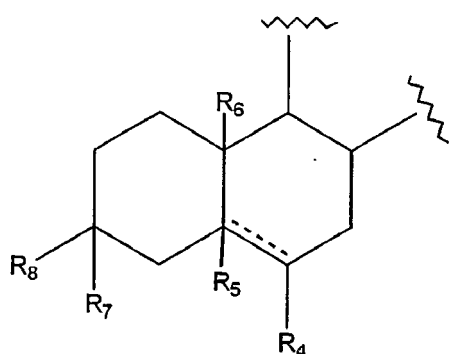
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo, alquilo, fluoroalquilo y cicloalquilo;

cada uno de R_2 y R_3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R_2 y R_3 tomados juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;
El anillo A de la fórmula:

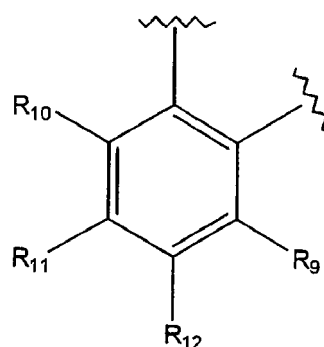


5 se selecciona entre los siguientes:



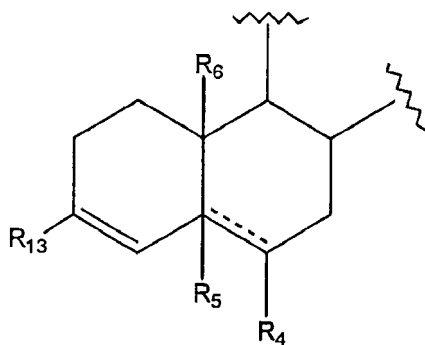
(a)

;



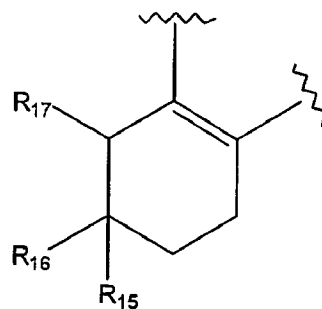
(b)

;



(c)

;



(d)

;

en los que:

- 10 la línea de puntos representa un enlace opcional;
cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor, con la condición de que R_5 esté presente únicamente cuando el enlace representado por la línea de puntos está ausente; R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;
15 uno de R_7 y R_8 es hidrógeno; y el otro de R_7 y R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en:
a) $NR_{18}R_{19}$;
b) OR_{20} , SR_{20} , $O(C=O)OR_{20}$, $O(C=O)N(R_{20})(R_{21})$, $O(C=O)C(R_{23})(R_{24})(R_{24b})$ o $O(C=O)CH(NR_{28}R_{29})R_{25}$; y
c) $NR_{22}(C=O)R_{25}$, $NR_{22}(C=O)NR_{26}R_{27}$, $NR_{22}(C=O)CH(NR_{28}R_{29})R_{30}$, $N(R_{22})(C=O)OR_{20}$, o $NR_{22}(C=O)C(OR_{23})R_{30}R_{30b}$; y
20 d) $NR_{22}SO_2R_{31}$ Or $NR_{22}SO_2N(R_{22})(R_{23})$;

o R₇ y R₈ tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un grupo de la fórmula -C=C(R_a)(R_b), en la que cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

5 cada uno de R₉ y R₁₀ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo y ciano;

cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, heteroarilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y trifluorometilsulfonilo;

10 o uno de R₁₀ y R₁₁ o R₁₁ y R₁₂ tomados junto con los átomos a los que cada uno está unido forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 o 6 miembros;

R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R₁₅ y R₁₆ tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con un grupo alquilamino;

R₁₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;

15 R₁₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R₁₉ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o R₁₈ y R₁₉ en cada aparición se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;

cada uno de R₂₀ y R₂₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

20 R₂₂, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₂₃, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

cada uno de R₂₄ y R_{24b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y cicloalquilo;

25 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

cada uno de R₂₆ y R₂₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R₂₆ y R₂₇ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo está sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;

30 cada uno de R₂₈ y R₂₉, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R₂₈ y R₂₉ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;

35 R₃₀, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

R_{30b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o cuando R₃₀ es alquilo y R_{30b} es alquilo, los grupos alquilo pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₄; y

40 R₃₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula IA de la invención. Dichas composiciones pueden administrarse de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del receptor de H₃.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula IA para su uso en un método de modulación selectiva de la actividad del receptor de H₃ en particular para tratar y/o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la modulación del receptor de H₃ en mamíferos. Más particularmente, la invención concierne a compuestos de fórmula IA para su uso en un método de tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con procesos cognitivos y de memoria, procesos neurológicos, función cardiovascular y peso corporal y a compuestos de fórmula IB, para uso en el tratamiento de estas afecciones y trastornos específicos.

50 Los compuestos, composiciones que contienen los compuestos y métodos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen adicionalmente en el presente documento.

55 Descripción detallada de la Invención

Definición de Términos

60 Ciertos términos, como los que se usan en la memoria descriptiva, pretenden referirse a las siguientes definiciones, como se detalla a continuación.

El término "alilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de a grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alilo incluyen, pero sin limitación, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

- El término "aciloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo acilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, propioniloxi e isobutiriloxi.
- 5 El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.
- 10 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.
- 15 El término "alcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.
- 20 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero sin limitación, *terc*-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.
- 25 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.
- 30 El término "alcoxiimino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo imino, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero sin limitación, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.
- 35 El término "alcoxisulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero sin limitación, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.
- 40 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *N*-propilo, *iso*-propilo, *N*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *N*-pentilo, Isopentilo, neopentilo, *N*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *N*-heptilo, *N*-octilo, *N*-nonilo y *N*-decilo.
- 45 El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, metilcarbonilo y etilcarbonilo.
- 50 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- 55 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.
- 60 El término "amido", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino, alquilamino o dialquilamino, anexo al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo y etilmetilaminocarbonilo.
- 65 El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NH₂.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo.

5 Los grupos arilo de la presente invención están sustituidos con 0,1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alcanóilo, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carbonilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxí, hidroxialquilo, hidroxiiimino, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_aR_b$ y (NR_aR_b) sulfonilo.

10 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un grupo arilo, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen fenilmetilo, naftiletilo y similares.

15 El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen, pero sin limitación, fenoxi y naftoxi.

20 El término "arilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen, pero sin limitación, fenilmetoxi, 2-feniletoxi, 2-naftiletoxi y naftilmetoxi.

25 El término "arilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, fenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)-$.

30 El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-CO_2H$, que puede estar protegido como un grupo éster $-CO_2$ -alquilo.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-CN$.

35 El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un grupo ciano, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero sin limitación, cianometilo.

40 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 8 carbonos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

45 Los grupos cicloalquilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados entre acilo, aciloxi, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alquilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxí, hidroxialquilo, metilendioxi, tioalcoxi y $-NR_aR_b$.

50 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y 4-cicloheptilbutilo.

55 El término "etilendioxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-O(CH_2)_2O-$, en el que los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono formando un anillo de cinco miembros o los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi están unidos al resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes formando un anillo de seis miembros.

El término "flúor" como se usa en el presente documento significa $-F$.

60 El término "fluoroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un grupo flúor, como se define en el presente documento, anexoado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)H$.

65 El término "halo" o "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un halógeno, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un halógeno, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de cinco o seis miembros, en el que 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Heteroarilo también se refiere a anillos bicíclicos condensados aromáticos de nueve y diez miembros que contienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre o un taurómero de los mismos. Los ejemplos de dichos anillos incluyen, pero sin limitación, un anillo en el que un carbono está reemplazado con un átomo de O o S; uno, dos o tres átomos de N dispuestos de una manera adecuada para proporcionar un anillo aromático o un anillo en el que dos átomos de carbono en el anillo están reemplazados con un átomo de O o S y un átomo de N. Los grupos heteroarilo están conectados con el resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridazinonilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, indolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, isoquinolinilo y quinolinilo.

Los grupos heteroarilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, $-NR_aR_b$ y (NR_aR_b) sulfonilo.

El término "heteroarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heteroarilalquilo incluyen tienilmetilo, triaziniletilo, triazoliletilo, indolimetilo y similares.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos que contienen al menos cuatro miembros pueden estar saturados o insaturados. Por ejemplo, el anillo de cuatro y cinco miembros tiene cero o un doble enlace. El anillo de seis miembros tiene cero, uno o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros tienen cero, uno, dos o tres dobles enlaces. Los grupos heterociclo de la invención pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero sin limitación, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y tiomorfolinilo. Los ejemplos representativos de heterociclos que no contienen nitrógeno incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo.

Los heterociclos de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, tioalcoxi, $-NR_aR_b$ y (NR_aR_b) sulfonilo.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen morfolinilmetilo, piperazinilmetilo, piperidiniletilo, pirrolidiniletilo y pirroliniletilo.

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a, al menos, un grupo hidroxilo, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente que protege grupos hidroxilo frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, metileno acetal, acetónida bencilideno acetal, orto ésteres cíclicos, metoximetileno, carbonatos cíclicos y boronatos cíclicos. Los grupos

5 protectores de hidroxilo se anexan en grupos hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado entre un haluro de alquilo, alquilo triflato, haluro de trialquilsililo, triflato de trialquilsililo, triflato de arildialquilsililo o un cloroformiato de alquilo, CH_2I_2 , o un éster dihaloboronato, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, triflato de trietilsililo, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo o carbonato de dimetilo. A grupo protector también puede anexarse en un grupo hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un alquil acetal.

El término "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SH.

10 El término "metilendioxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{OCH}_2\text{O}-$, en el que en el que los átomos de oxígeno del metilendioxi están unidos al resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes

15 El término " $-\text{NR}_a\text{R}_b$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R_a y R_b , que están anexados al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_a y R_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo y formilo. Los ejemplos representativos de $-\text{NR}_a\text{R}_b$ incluyen, pero sin limitación, amino, metilamino, acetilamino y acetilmetilamino.

20 El término " $(\text{NR}_a\text{R}_b)\text{sulfonilo}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{NR}_a\text{R}_b$, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de $(\text{NR}_a\text{R}_b)\text{sulfonilo}$ incluyen, pero sin limitación, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

25 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{N}(\text{O})_2-$.

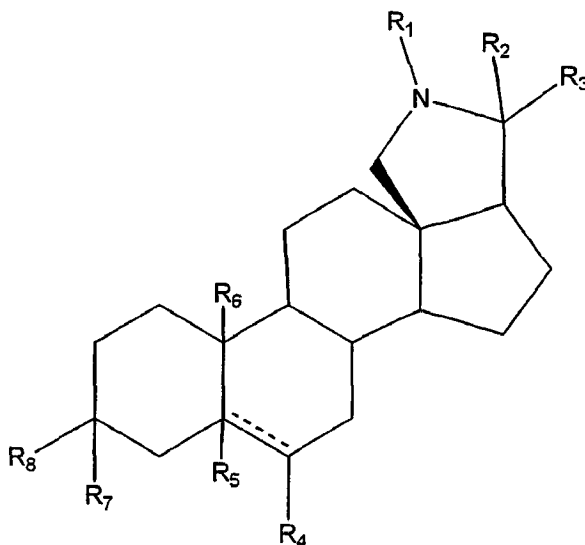
El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere un grupo $-\text{O}-$.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere un grupo $-\text{S}(\text{O})_2$.

30 El término "tioalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, anexado al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio y propiltio.

35 Como se usa en el presente documento, el término "antagonista" incluye y describe compuestos que impiden activación del receptor mediante un solo agonista del receptor de H_3 , tal como histamina, y también incluye compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no solamente impiden la activación del receptor mediante un agonista del receptor de H_3 , tal como histamina, sino que inhiben la actividad intrínseca del receptor.

40 Más particularmente, la invención puede comprender compuestos de fórmula (II), que tienen la fórmula:



(II)

en la que:

la línea de puntos representa un enlace opcional;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo, alquilo, fluoroalquilo y cicloalquilo;

5 cada uno de R₂ y R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R₂ y R₃ tomados juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;

cada uno de R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor, con la condición de que R₅ esté presente únicamente cuando el enlace representado por la línea de puntos está ausente;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;

10 uno de R₇ y R₈ es hidrógeno; y el otro de R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) NR₁₈R₁₉;

b) SR₂₀ u O(C=O)N(R₂₀)(R₂₁); y

15 c) NR₂₂(C=O)NR₂₆R₂₇, NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀ o NR₂₂(C=O)C(OR₂₃)R₃₀R_{30b}; y

d) NR₂₂SO₂R₃₁ o NR₂₂SO₂N(R₂₂)(R₂₃);

o R₇ y R₈ tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un grupo de la fórmula -C=C(R_a)(R_b), en la que cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

20 R₁₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R₁₉ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o R₁₈ y R₁₉, en cada aparición, se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;

cada uno de R₂₀ y R₂₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo.

25 R₂₂, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₂₃, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

30 cada uno de R₂₆ y R₂₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, con la condición de que R₂₆ y R₂₇ no sean ambos alquilo, o R₂₆ y R₂₇ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituido con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;

35 cada uno de R₂₈ y R₂₉, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R₂₈ y R₂₉ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;

R₃₀, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

40 R_{30b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o cuando R₃₀ es alquilo y R_{30b} es alquilo, los grupos alquilo pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₄; y

R₃₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo, también se contemplan específicamente. Dichos compuestos se prefieren para el método de la invención.

45 Son compuestos preferidos de fórmula (1A), (1B) y (II) aquellos en los que uno de R₇ y R₈ es hidrógeno; y el otro de R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en NR₂₂(C=O)R₂₅ (únicamente fórmula IB), NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀ y NR₂₂(C=O)C(OR₂₃)R₃₀R_{30b}.

50 El grupo preferido para R₇ o R₈ en compuestos de fórmula (IA), (1 B), o (II) es NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀, en el que R₂₂ es alquilo, cada uno de R₂₈ y R₂₉ es hidrógeno y R₃₀ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y arilo, particularmente fenilo. En particular, se prefieren los compuestos en los que R₂₂ es metilo.

55 Los ejemplos específicos de compuestos contemplados como parte de la invención incluyen, pero sin limitación, los que se nombran y se muestran en los Ejemplos, sin incluir los Ejemplos de Referencia.

60 A menos que se indique otra cosa, pueden existir compuestos de la invención en forma de estereoisómeros, en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes en torno al átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son recomendaciones como las que se definen en las recomendaciones de la IUPAC de 1974 para la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. La invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, y se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la invención pueden prepararse de forma sintética a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contengan centros asimétricos o quirales

65 mediante la preparación de mezclas racémicas, seguido de resolución, bien conocidas para los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ilustran mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar

quiral, separación de la mezcla de diastereómeros resultante por recristalización o cromatografía, y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de cristalización fraccional.

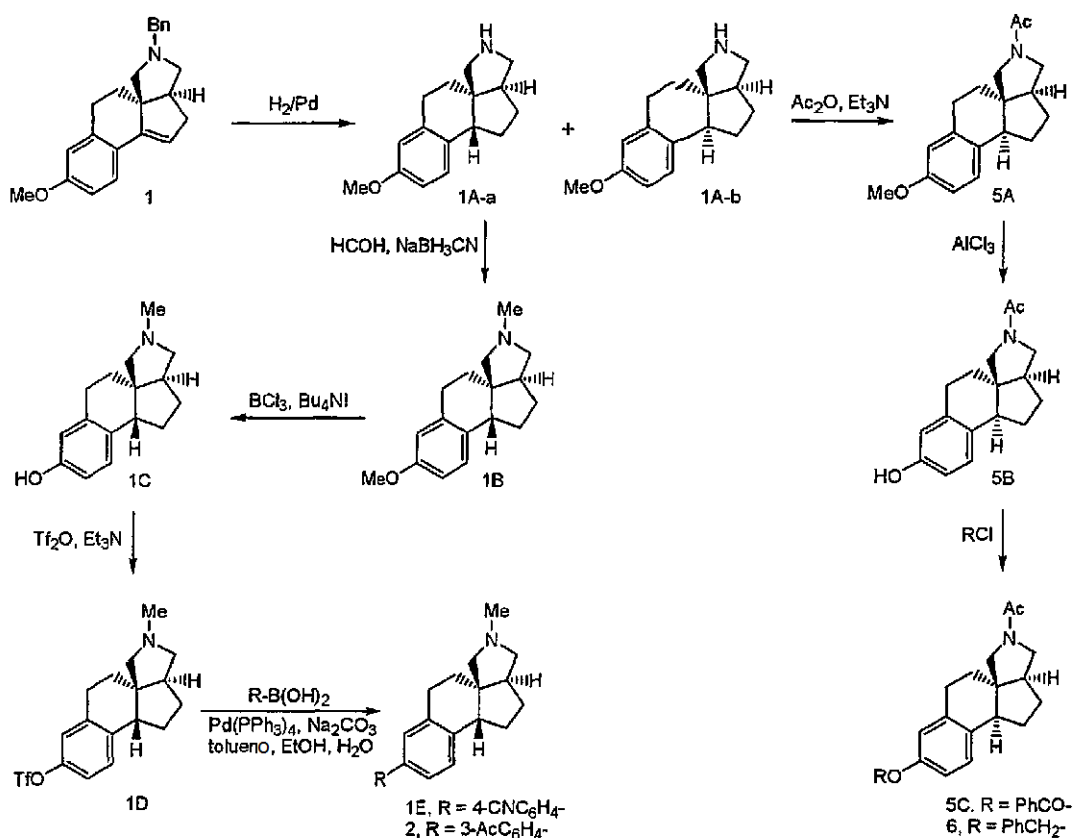
Métodos para preparar compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden comprenderse mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos y métodos. Dicha descripción ilustra un medio por el que pueden prepararse los compuestos.

Como se usan en las siguientes descripciones de los esquemas y los ejemplos, se pretende que ciertas abreviaturas tengan los siguientes significados: Ac para acetilo; BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc (o BOC) para butiloxycarbonilo; Bu para butilo; DCM para diclorometano; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; EDC para 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil carbodiimida; EDTA para ácido etilendiaminotetraacético; Et para etilo; EtOH para etanol; EtOAc para acetato de etilo; HOBt para hidroxibenzotriazol; HPLC par cromatografía líquida de alta presión; Me para metilo; MeOH para metanol; Ms para metanosulfonilo; OAc para acetato; Pb/Cd para plomo sobre cadmio; Pd/C para paladio sobre carbono; Ph fenilo; PNP para paranitrofenilo; tBu para *tert*-butilo; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; Tf para trifluorometanosulfonilo; y Troc para 2,2,2-tricloroetilcarbonilo.

Los compuestos de la presente invención can pueden prepararse por una diversidad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran, pero sin limitación, en los Esquemas 1-5,

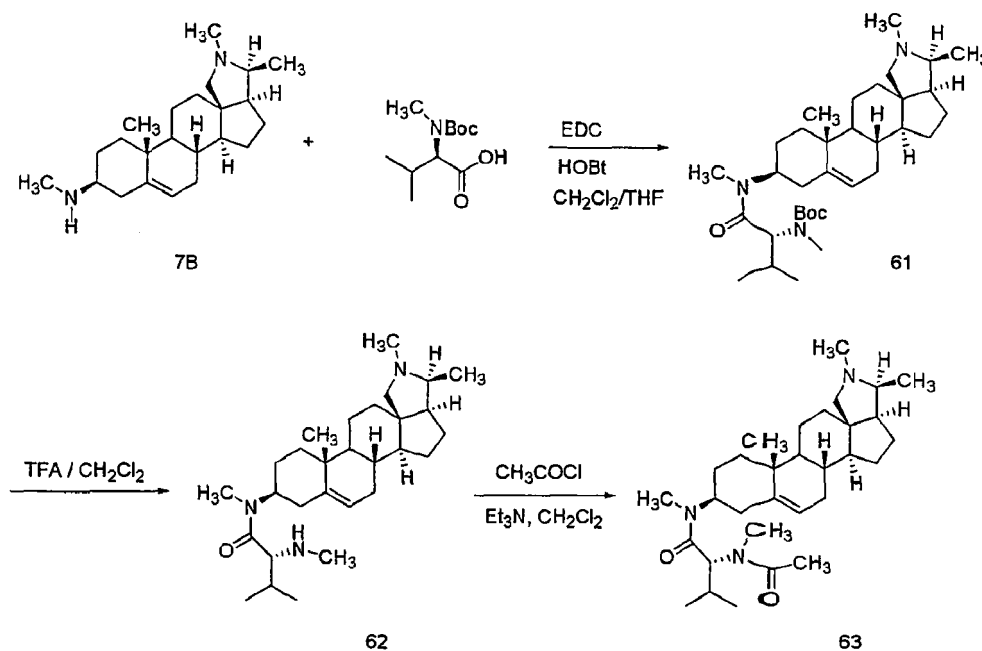
Esquema 1



Los compuestos de fórmula 1E, 2, 5C y 6 pueden prepararse como se describe en el Esquema 1. Un compuesto de fórmula 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en Kopach, M. E.; Fray, A. H. & Meyers A.I., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 9876. El Compuesto 1 puede hidrogenarse en condiciones de hidrogenación bien conocidas para los expertos en la materia, por ejemplo, gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. Los dos productos 1A-a y 1A-b pueden separarse por cromatografía en columna. Un compuesto de fórmula 1A-a se trata con paraformaldehído y cianoborohidruro sódico para proporcionar un compuesto de fórmula 1B. El Compuesto 1B se desmetila con yoduro de tetrabutilamonio y tricloroborano para proporcionar un compuesto de fórmula 1C. El Compuesto 1C se trata con anhídrido trifluorometanosulfónico en una amina para proporcionar un compuesto de

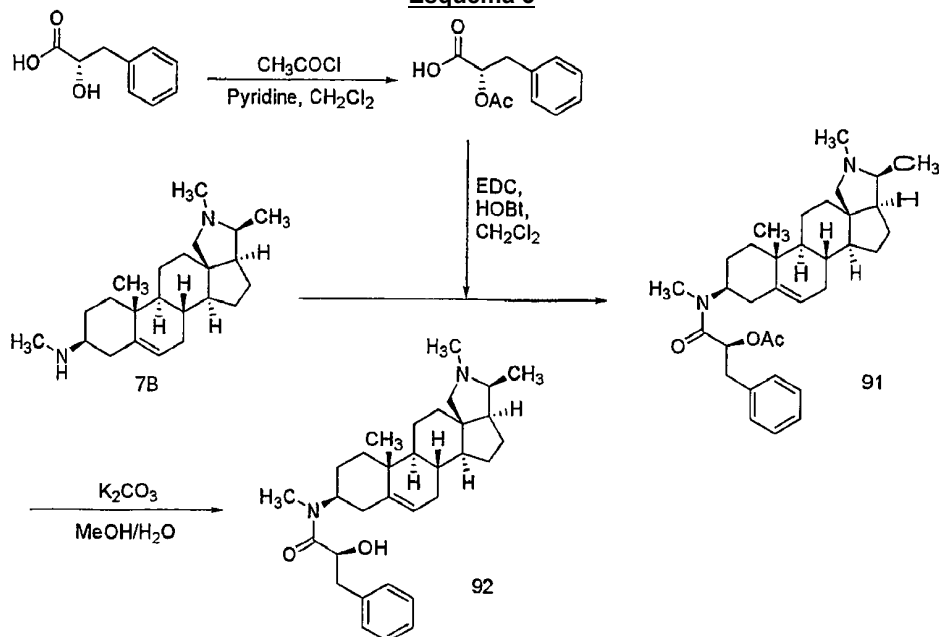
fórmula 1 D, que se acopla con ácido R-borónico, en el que R es 4-CHC₆H₄- o 3-AcC₆H₄-, en presencia de catalizador tetraquis(trifenilfosfina)paladio para dar los compuestos de fórmula 1E y 2, respectivamente. Un compuesto de fórmula 1 A-b se trata con anhídrido acético y trietilamina para proporcionar un compuesto de fórmula 5A. Un compuesto de fórmula 5A se desmetila con cloruro aluminio para proporcionar un compuesto de fórmula 5B. El Compuesto 5B se trata con R-Cl, donde R es Ph-CH₂- o Ph-CO- para dar compuestos de fórmula 5C y 6, respectivamente.

Esquema 2



Los compuestos de fórmulas 61, 62 y 63 se preparan como se ha descrito anteriormente en el Esquema 2. Un compuesto de fórmula 7B se trata con BOC-N-metil-D-valina en presencia de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol para proporcionar un compuesto de fórmula 61. El Compuesto 61 se desprotege con ácido trifluoroacético para proporcionar un compuesto de fórmula 62. El compuesto 62 se somete a adición por tratamiento con cloruro de acetilo para proporcionar un compuesto de fórmula 63.

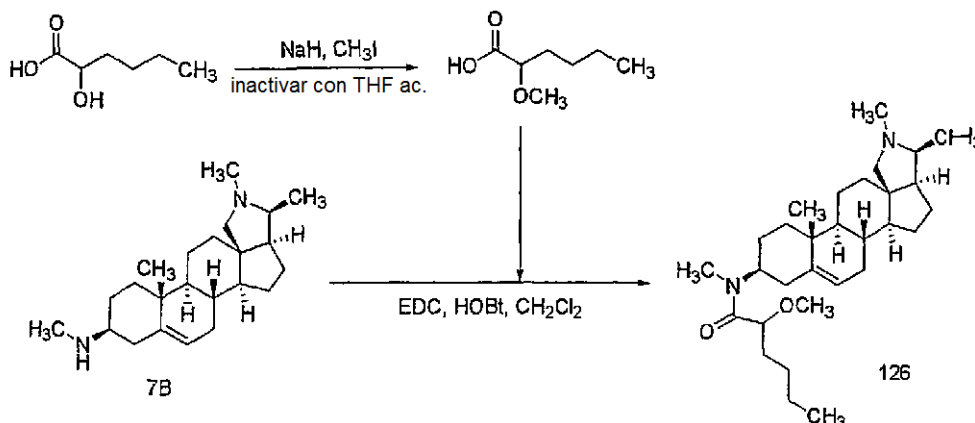
Esquema 3



Los compuestos de fórmula 91 y 92 se preparan como se describe en el Esquema 3. Un compuesto de fórmula 7B

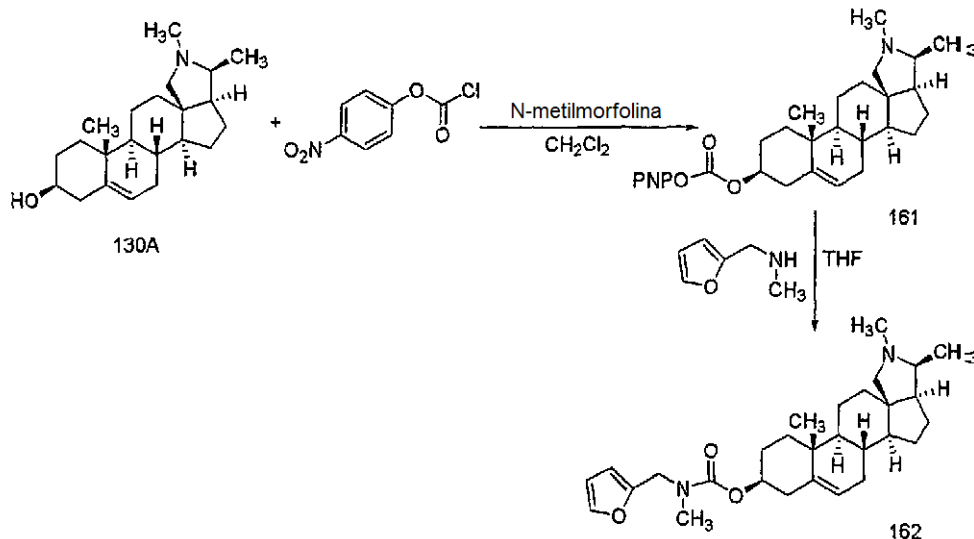
se hace reaccionar con ácido L-2-acetoxi-3-fenil-propiónico, que puede prepararse a partir de ácido L-3-fenil-láctico en una suspensión con cloruro de acetilo y piridina, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, para proporcionar un compuesto de fórmula 91. El Compuesto 91 se hidroliza en condiciones básicas, usando carbonato potásico y metanol para proporcionar un compuesto de fórmula 92.

5

Esquema 4

Un compuesto de fórmula 126 se prepara como se muestra en el Esquema 4. Un compuesto de fórmula 7B se hace reaccionar con ácido 2-metoxicaproico en presencia de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol para proporcionar un compuesto de fórmula 126.

10

Esquema 5

Los compuestos de fórmulas 161 y 162 se preparan como se describe en el Esquema 6. Un compuesto de fórmula 130A, que se prepara de acuerdo con los procedimientos descritos en Hora and Cerny; Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 2217 (1961) y Labler *et al.* Collect. Czech. Chem. Commun. 28; 2015 (1963), se hacen reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenil en presencia de N-metilmorfolina para proporcionar compuestos de fórmula 161. Un compuesto de fórmula 161 se trata con N-metilfuliramina para proporcionar un compuesto de fórmula 162.

15

20

25

Los procesos para preparar los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse junto con los Ejemplos individuales para proporcionar una diversidad de compuestos dentro del alcance de los compuestos reivindicados y compuestos útiles para los métodos reivindicados. En particular, pueden sustituirse materiales de partida adecuados en los Esquemas y Ejemplos descritos para proporcionar compuestos que no de describen específicamente en los Esquemas y/o Ejemplos sin experimentación excesiva.

Los compuestos e intermedios de la invención pueden aislarse y purificarse por métodos bien conocidos para los expertos en materia de síntesis orgánica. Los ejemplos métodos convencionales para aislar y purificar compuestos

pueden incluir, pero sin limitación, cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizado con grupos alquilsilano, por recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento adicional con carbono activado, cromatografía de capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación al vacío y trituración, como se describe, por ejemplo, en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), por Fumiss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención tienen al menos un nitrógeno básico mediante el cual, el compuesto puede tratarse con un ácido para formar una sal deseada. Por ejemplo, un compuesto puede hacerse reaccionar con un ácido a, o aproximadamente a, temperatura ambiente para proporcionar la sal deseada, que se deposita y se recoge por filtración después de enfriamiento. Los ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero sin limitación, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como ácido mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, carbónico, fumárico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico o hidroxibutírico, canforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico y similares.

15 **Composiciones de la invención**

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (IA) en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden compuestos de la invención formulados junto con uno o más vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

La expresión "vehículo farmacéuticamente" como se usa en el presente documento, significa una carga sólida, semisólida o líquida, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo, no tóxico, inerte. Son algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables los azúcares, tales como, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; glicoles; tales propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, de acuerdo con el criterio de un experto en la materia de formulaciones, en la composición también pueden estar presentes conservantes y antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y a otros mamíferos por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (en polvos, cremas o gotas), por vía bucal o como una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente," como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular e infusión.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares, y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones o usando tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede llevarse a cabo usando agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable disminuir la absorción del fármaco a partir de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse usando una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo poco soluble en agua. La velocidad de absorción del fármaco puede depender de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, una forma farmacológica, administrada parenteralmente, puede administrarse disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleaginoso.

Además de los compuestos activos, las suspensiones pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isostearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

5 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención pueden incorporarse en sistemas de administración diana o de liberación lenta tales como matrices poliméricas, polisomas y microesferas. Estos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que pueden disolverse en agua estéril o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

10 Las formas inyectables de tipo depósito se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. La velocidad de liberación del fármaco puede controlarse dependiendo de la proporción de fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado. Entre los ejemplos de otros polímeros biodegradables se incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de tipo depósito también pueden prepararse incluyendo el fármaco en liposomas o en microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

15 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio estéril inyectable justo antes del uso.

20 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión, emulsión inyectable, estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, de manera convencional, como un disolvente o un medio de suspensión, se emplean aceites estériles no volátiles. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

25 Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación, uno o más compuestos de la invención se mezcla con al menos un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y polvos, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

35 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura usando lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

40 Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y carcasas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente estos pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el principio (o principios) activo solamente o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de materiales útiles para una liberación retardada del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

45 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o en la cavidad vaginal y libera el compuesto activo.

50 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, germen, oliva, ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos y mezclas de

los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos y agentes perfumantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la presente invención se mezcla en condiciones estériles en un excipiente farmacéuticamente aceptable y según se requiera, cualquiera de los conservantes o tampones necesarios. Dentro del alcance de la presente invención, también se contempla la formulación oftálmica, gotas ópticas, pomadas oculares, polvos y soluciones.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que están dispersos en medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las composiciones de la presente invención en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizantes, conservantes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y las fosfatidilcolinas (lecitinas) usados individualmente o juntos.

En la técnica se conocen métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un excipiente farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los conservantes, tampones o propulsores necesarios que puedan requerirse. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y soluciones también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. También son particularmente útiles las composiciones líquidas acuosas de la invención.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas, farmacéuticamente aceptables derivados de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, zwitteriones, ésteres y amidas de compuestos de fórmula (I) que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para su uso pretendido.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar y están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención o individualmente por reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado.

Las sales de adición de ácidos representativas, incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotonato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.

Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen dichos ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

5 Pueden prepararse sales de adición de bases *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la presente invención por reacción de un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio y similares y amoniaco cuaternario no tóxico y cationes de amina que incluyen amonio, trimetilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

15 **Procedimientos de la invención**

Los compuestos y composiciones de fórmulas (IA) y (II), como se describe para la invención, son útiles para modular los efectos de los receptores de histamina-3. En particular, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento y prevención de trastornos modulados por los receptores de histamina-3. Típicamente, dichos trastornos pueden mejorarse modulando selectivamente los receptores de histamina-3 en un mamífero, preferentemente administrando un compuesto o composición de la invención, en solitario o en combinación con otro agente activo como parte de un régimen terapéutico. Los compuestos de fórmula IB se describen para usar en el tratamiento de una afección relacionada con la función en un mamífero seleccionada del grupo que consiste en procesos relacionados con la memoria y el conocimiento, procesos neurológicos y regulación de azúcar en sangre.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, poseen afinidad por los receptores de histamina-3. Al igual que los ligandos de los receptores de histamina-3, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades o afecciones tales como infarto de miocardio agudo, enfermedad de Alzheimer, asma, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficit cognitivo en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit de aprendizaje, demencia, carcinoma cutáneo, abuso de fármacos, diabetes, diabetes de tipo II, depresión, epilepsia, trastornos gastrointestinales, inflamación, síndrome de resistencia a insulina, alteración del ritmo circadiano, carcinoma tiroideo medular, melanoma, enfermedad de Meniere, síndrome metabólico, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración anímica y de atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, dolor, enfermedad de Parkinson, síndrome del ovario poliquístico, esquizofrenia, espasmos, choque séptico, trastornos relacionados con el sueño, síndrome X, síndrome de Tourette, vértigo e insomnio.

La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar choque séptico y trastornos cardiovasculares, en particular, infarto de miocardio agudo, pueden demostrarse por Imamura et al., *Circ.Res.*, 78:475-481 (1996); Imamura et al., *Circ.Res.*, 78:863-869 (1996); R. Levi y N.C.E. Smith, "Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia". *J. Farm. Exp. Ther.*, 292:825-830 (2000); y Hatta, E., K. Yasuda y R. Levi, "Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protected myocardial ischemia", *J. Farm. Exp. Ther.*, 283:494-500 (1997).

La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar trastornos relacionados con el sueño, en particular, narcolepsia, puede demostrarse por Lin et al., *Brain Res.*, 523:325-330 (1990); Monti, et al., *Neuropsychopharmacology* 15:31-35 (1996); Sakai, et al., *Life Sci.*, 48:2397-2404 (1991); Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67:75-78 (1989); Wada, et al., *Trends in Neuroscience* 14:415 (1991); y Monti, et al., *Eur. J. Pharmacol.* 205:283 (1991).

La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar trastornos relacionados con procesos cognitivos y de memoria, puede demostrarse por Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67:75-78 (1989); P. Panula et al., *Neuroscience*, 82:993-997 (1997); Haas, et al., *Behav. Brain Res.*, 66:41-44 (1995); De Almeida e Izquierdo, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 283:193-198 (1986); Kamei et al., *Psychopharmacology*, 102:312-318 (1990); Kamei y Sakata, *Jpn. J. Pharmacol.*, 57:437-482 (1991); Schwartz et al., *Psychopharmacology*. The fourth Generation of Progress. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, Nueva York, (1995) 397; y Wada, et al., *Trends in Neurosci.*, 14:415 (1991).

La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) puede demostrarse por Shaywitz et al., *Psychopharmacology* 82:73-77 (1984); Dumery y Blozovski, *Exp. Brain Res.*, 67:61-69 (1987); Tedford et al., *J.*

Pharmacol. Exp. Ther., 275:598-604 (1995); Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr., 22:22 (1996); y Fox, et al., Behav. Brain Res., 131:151-161 (2002).

5 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar espasmos, en particular, epilepsia, puede demostrarse por Yokoyama, et al., Eur. J. Pharmacol., 234:129 (1993); Yokoyama y Linuma, CNS Drugs 5:321 (1996); Onodera et al., Prog. Neurobiol., 42:685 (1994); R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor", Progress in Drug Research 45:107-165, (1995); Leurs y Timmerman, Prog. Drug Res., 39:127 (1992); The Histamine H3 Receptor, Leurs y Timmerman (eds), Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands (1998); H. Yokoyama y K. linuma, "Histamine y Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5):321-330 (1995); y K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma y T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H3 antagonista decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C):70-73(1995).

15 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar cinetosis, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson puede demostrarse por Onodera, et al., Prog. Neurobiol., 42:685 (1994); Leurs y Timmerman, Prog. Drug. Res., 39:127 (1992); and The Histamine H3 Receptor, Leurs y Timmerman (eds), Elsevier Science, Amsterdam, Países Bajos (1998).

20 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar narcolepsia, esquizofrenia, depresión y demencia puede demostrarse por R. Leurs., R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor", Progress in Drug Research 45:107-165 (1995); The Histamine H3 Receptor, Leurs y Timmerman (eds), Elsevier Science, Amsterdam, Países Bajos (1998); y Perez-Garcia C, et. al., and Psychopharmacology (Berlín) 142(2):215-20 (feb, 1999).

25 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar insomnio, mejora cognitiva, modificación anímica y de atención, vértigo y cinetosis y para el tratamiento de déficit cognitivo en trastornos psiquiátricos puede demostrarse por Schwartz, Physiol Review. 71:1-51 (1991).

30 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar el deterioro cognitivo leve, déficit de memoria, déficit de aprendizaje y demencia puede demostrarse por C. E. Tedford, en "The Histamine H3 Receptor: a target for new drugs", the Pharmacochimistry Library, vol. 30 (1998) editado por R. Leurs y H. Timmerman, Elsevier (Nueva York). pág. 269 y referencias también incluidas en su interior.

35 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar obesidad puede demostrarse por Leurs, et al., Trends in Pharm. Sci., 19:177-183 (1998); E. Itoh, M. Fujimiay, y A. Inui, "Thioperamide, A histamine H3 receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," Biol. Psych., 45(4):475-481 (1999); S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H3 receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," Abstracts, Society for Neuroscience, 102.10:219 (November, 2000); y C. Bjenning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japón, N°P39 (noviembre, 2000).

45 La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar inflamación y dolor puede demostrarse por Phillips, et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 33:31-40 (1998).

50 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar migraña puede demostrarse por R. Leurs , R.C. Vollinga y H. Timmerman, ""The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor," Progress in Drug Research 45:107-165 (1995); Matsubara, et al., Eur. J. Pharmacol., 224:145 (1992); y Rouleau, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 281:1085 (1997).

55 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar cáncer, en particular, melanoma, carcinoma subcutáneo y carcinoma tiroideo medular puede demostrarse por Polish Med. Sci. Mon., 4(5):747 (1998); Adam Szelag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro," Med. Sci. Monit, 4(5):747-755 (1998); y C.H. Fitzsimons, et al., "Histamine receptors signalling in epidemial tumor cell lines with H-ras gene alterations," Inflammation Res., 47 (Supl. 1):S50-S51 (1998).

60 La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar disfunciones vestibulares, en particular, enfermedad de Meniere, puede demostrarse por R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor," Progress in Drug Research 45:107-165 (1995).

65

La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar asma, puede demostrarse por A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs," *European Journal of Pharmacology* 277(2-3):243-250 (1995); y Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen," *Clinical Science* 87(2):151-163 (1994).

La capacidad de los compuestos de la presente invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar rinitis alérgica puede demostrarse por McLeod, et al., *Progress in Resp. Research*. 31:133 (2001).

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de una afección o trastorno que afecte a la memoria o al conocimiento.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del compuesto (o compuestos) activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionada dependerá de la actividad del compuesto particular, de la vía de administración, de la gravedad de la afección a tratar y de la afección e historial médico previo del paciente a tratar. Sin embargo, se encuentra dentro del alcance de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

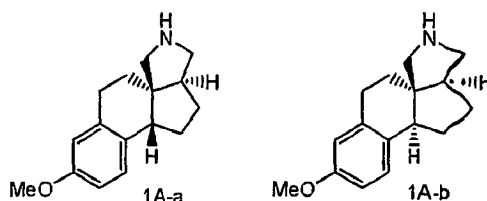
Cuando los compuestos de la presente invención se usan en los tratamientos indicados anteriormente o en otros tratamientos, puede emplearse una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos en forma pura o, en la que dicha forma exista, en forma de sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el compuesto puede administrarse como una composición farmacéutica que contenga el compuesto de interés en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la presente invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención lo decidirá un médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que vaya a tratarse y la gravedad del mismo; de la actividad del compuesto específico empleado; de la composición específica empleada; de la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; del tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; de la duración del tratamiento; de los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, está bien dentro de la experiencia en la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles inferiores a los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o a un animal inferior puede variar de aproximadamente 0,003 a aproximadamente 30 mg/kg/día. Para fines de administración oral, las dosis más preferibles puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en dosis múltiples para propósitos de administración; por consiguiente, composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Los compuestos y procesos de la invención se entenderán mejor por referencia a los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia, destinados a ilustrar, y no limitar, el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1



1 A. 2-Metoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol (1A-a y 1A-b)

Se agitaron 8-bencil-2-metoxi-6a,7,8,9,10,11-hexahidro-6H-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol (preparado de acuerdo con el procedimiento de Kopach, M. E.; Fray, A. H. y Meyers A. I., J. Am. Chem. Soc. 1996,118, 9876)(1,0 g, 3,0 mmol) y Pd al 10%/C (200 mg) en etanol (30 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 617,8 mg (84,2%) de los compuestos del título 1A-a y 1A-b en forma de una mezcla 3:1.

MS: (M+H)⁺ = 244.

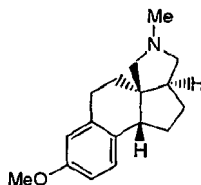
La mezcla se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% e hidróxido de amonio al 0,5% en diclorometano, lo que proporcionó 1A-a y 1 A-b puros.

1 A-a: ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,08 (d, 1H, J = 14,0 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 14,0, 4,5 Hz), 6,62 (d, J = 4,5 Hz), 3,77 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H, J = 18,0, 12 Hz), 2,89 (d, 1H, J = 18 Hz), 2,74 (dd, 1H, J = 19, 5,5 Hz), 2,6-2,83 (m, 2H), 2,60 (d, 1H, J = 19 Hz), 2,13-2,21 (m, 2H), 1,79 - 1,98 (m, 4H), 1,50 -1,68 (m, 2H), 1,33 (m, 1H).

MS: (M+H)⁺ = 244.

1 A-b: ¹H RMN (CDCl₃): δ 6,98 (dd, 1H, J = 8,7, 1,2 Hz), 6,66 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 3,76 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H, J = 11,5, 6,0 Hz), 3,00 (dd, 1H, J = 19, 9,0 Hz), 2,92 (dd, 1H, J = 18, 9,0 Hz), 2,89 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H, J = 11,0, 2,0 Hz), 2,55 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,45 (d, J = 12,0 Hz), 2,24 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (ddd, 1H, J = 12,7, 8,2, 2,5 Hz), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,56 (m, 1H).

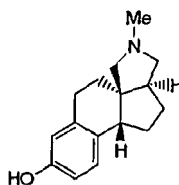
MS: (M+H)⁺ = 244.

1B. 2-Metoxi-8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol

Se agitaron 2-metoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol (Ejemplo 1A, compuesto 1A-a) (220,0 mg, 0,90 mmol) y paraformaldehído (810 mg, 2,7 mmol) en metanol (10 ml) a ta durante 30 min. Se añadió NaBH₃CN y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se inactivó con NaOH 1 N (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 230,1 mg (98,9%) del compuesto del título 1B en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,08 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 10,5, 2,1 Hz), 6,62 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (m, 3H).

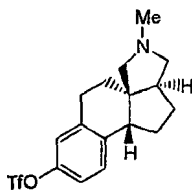
MS: (M+H)⁺ = 258.

1C. 8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-ol

Se disolvieron 2-metoxi-8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol (Ejemplo 1 B) (190,0 mg, 0,74 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (300 mg, 0,81 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfriaron a -78 °C. Se añadió gota a gota BCl₃ (1,85 ml, 1 M en CH₂Cl₂). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h. Después, se inactivó con NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con CH₂Cl₂ (15 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 57,1 mg (31,8%) del compuesto del título 1C.

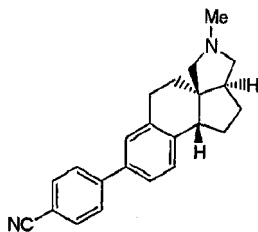
¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9,10 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 14, 3,5 Hz), 6,48 (s, 3H), 1,29-3,50 (m, 14H).

MS: (M+H)⁺ = 244.



1D. 8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

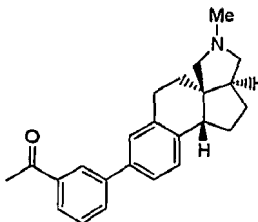
- 5 Se disolvieron 8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-ol (Ejemplo 1C) (54,0 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (42 μ l, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfriaron a -78°C . Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (42 μ l, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Después, se inactivó con agua (2 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano, proporcionando (70,0 mg (85,0%) del compuesto del título 1D.
- 10 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 376$.



1E. 4-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-benzonitrilo

- 15 Se disolvieron 8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (Ejemplo 1D) (23,0 mg, 0,061 mmol) y ácido 4-cianofenilborónico (18 mg, 0,122 mmol) en tolueno (2 ml) y etanol (0,5 ml). Se añadieron 0,15 ml de una solución 1 M de Na_2O_3 . Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 min. Después, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7,1 mg, 0,006 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dos veces, usando metanol al 10% en diclorometano, hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 6,2 mg (30,8%) del compuesto del título 1E.
- 20
- 25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,68 (c, 4H), 7,37 (dd, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 3,33- 1,25 (m, 17H).
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 329$.

Ejemplo 2



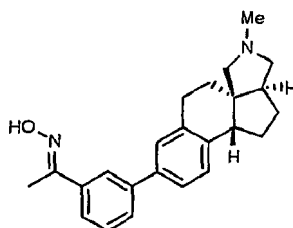
- 30 1-[3-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]1-etanona

El uso del procedimiento del Ejemplo 1E, pero reemplazando ácido 4-cianofenilborónico con ácido 3-acetilfenilborónico, proporcionó, después de cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, 3,9 mg (14,1%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

35

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,53-3,05 (m, 14 H) 2,34 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 7,00 (m, 1H) 7,34 (d, J = 1,50 Hz, 1H) 7,40 (dd, J = 8,48, 1,50 Hz, 1H) 7,51 (t, J = 1,80 Hz, 1H) 7,77 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 1,80 Hz, 1H) 8,16 (m, 1H)

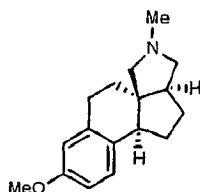
40 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 346$.

Ejemplo 31-[3-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona oxima

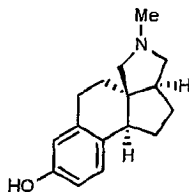
5 Se calentaron 1-[3-(8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona (Ejemplo 2) (10,0 mg, 0,028 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,9 mg, 0,042 mmol) y piridina (226 μ l, 0,28 mmol) en etanol (1 ml) a 80 $^{\circ}$ C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua (1 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 1,9 mg (18,3%) del compuesto del título.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2 H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) 2,82-1,48 (m, 13H).

15 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 361$.

Ejemplo 44A. 2-Metoxi-8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol

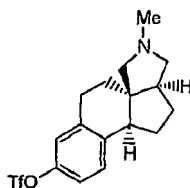
El uso del procedimiento del Ejemplo 1B, pero reemplazando el compuesto resultante del Ejemplo 1A (Compuesto 1A-a) con el compuesto resultante de Ejemplo 1A (Compuesto 1A-b), proporcionó, después de cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5% e hidróxido de amonio al 0,5% en diclorometano, 102,0 mg (88,5%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,00 (d, 1H, J = 9,15 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,66 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07-1,55 (m, 9H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 258$.

4B. 8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-ol

30 El uso del procedimiento del Ejemplo 1C, pero reemplazando el compuesto resultante del Ejemplo 1B con el compuesto resultante del Ejemplo 4A, proporcionó, después de cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5% y hidróxido de amonio al 0,5% en diclorometano, 26,0 mg (27,5%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

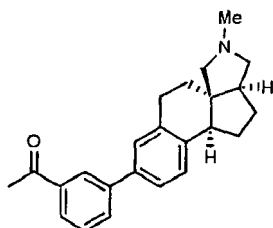
35 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,10 (s, 1H), 6,96 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 14, 3,5 Hz), 6,48 (s, 3H), 1,29-3,50 (m, 14H).

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 244$.



4C. 8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

- 5 El uso del procedimiento del Ejemplo 1 D, pero reemplazando el compuesto resultante del Ejemplo 1C con el compuesto resultante del Ejemplo 4B, proporcionó, después de cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 10% en diclorometano, 50,2 mg (100%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS: (M+H)⁺ = 376.

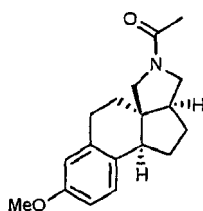


4D. 1-[3-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanon

- 10 El uso del procedimiento del Ejemplo 1E, pero reemplazando ácido 4-cianofenilborónico con ácido 3-acetilfenilborónico y reemplazando el compuesto resultante del Ejemplo 1 D con el compuesto resultante del Ejemplo 4C, proporcionó, después de cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, 5,3 mg (15,3%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

- 15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,47 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 0,85-3,14 (m, 14 H) 7,00 (m, 2 H) 7,13 (m, 1H) 7,48 (m, 1H) 7,98 (m, 1H) 8,14 (m, 1H) 8,53 (m, 1H)
MS: (M+H)⁺ = 346.

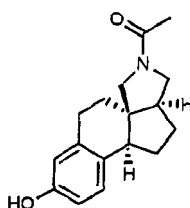
20 Ejemplo 5



5A. 1-(2-Metoxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanon

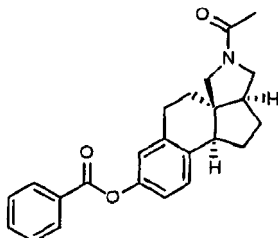
- 25 Se disolvieron 2-metoxi-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol (Ejemplo 1 A, compuesto 1 A-b) (50,0 mg, 0,21 mmol) y trietilamina (86 μl, 0,61 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadió gota a gota anhídrido acético (24 μl, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Después, se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 59,1 mg (100%) del compuesto del título.

- 30 ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,59 (s, 3 H) 3,68 (d, J = 12,21 Hz, 14 H) 3,77 (m, 3 H) 6,68 (m, 2 H) 6,99 (m, 1 H)
MS: (M+H)⁺ = 286



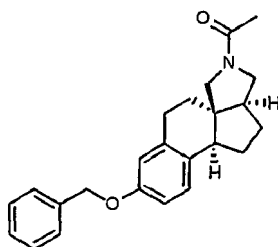
5B. 1-(2-Hidroxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanona

Se disolvió 1-(2-metoxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanona (Ejemplo 5A) (55,0 mg, 0,19 mmol) en etanodiol (4 ml). Se añadió polvo de cloruro de aluminio (128 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se inactivó con NaHCO₃ (ac. sat., 4 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 46,2 mg (88,3%) del compuesto del título. MS: (M+H)⁺ = 272

10 5C. 8-acetil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido benzoico

Se disolvieron 1-(2-hidroxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanona (Ejemplo 5B) (10,0 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (15,4 µl, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml). Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (5,1 µl, 0,044 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 12 h, se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 11,1 mg (80,4%) del compuesto del título.

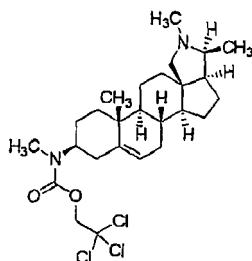
¹H RMN (CDCl₃): δ 1,58 (s, 3 H) 1,72-3,43 (m, 13 H) 3,73 (m, 1 H) 6,97 (m, 2 H) 7,14 (m, 1 H) 7,52 (m, 2 H) 7,63 (m, 1 H) 8,19 (m, 2 H)
MS: (M+H)⁺ = 376

Ejemplo 625 1-(2-Benciloxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanona

Se disolvieron 1-(2-hidroxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanona (Ejemplo 5B) (10,0 mg, 0,037 mmol) y carbonato potásico (25 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadieron cloruro de bencilo (10,2 µl, 0,088 mmol) y yoduro sódico (5 mg). La mezcla se agitó a ta durante 24 h, se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en diclorometano, proporcionando 5,5 mg (41,3%) del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,57 (s, 3 H) 1,68-2,07 (m, 3 H) 2,31 (m, 2 H) 2,69 (dd, J = 7,80, 6,44 Hz, 1 H) 2,96 (m, 3 H) 3,24 (m, 1 H) 3,46 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 5,03 (d, J = 4,75 Hz, 2 H) 6,74 (m, 2 H) 6,99 (m, 1 H) 7,36 (m, 5 H)
MS: (M+H)⁺ = 362.

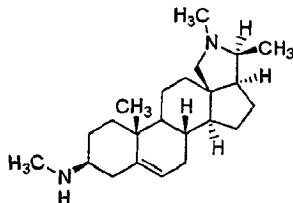
Ejemplo de Referencia 7



5 7A. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

Se añadió gota a gota 2,2,2-tricloroetilcloroformiato (5,94 g, 28 mmol) a una solución agitada de conesina (10 g, 28 mmol) en 200 ml benceno. Se produjo un gel muy espeso. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h (temperatura del baño de aceite 90 °C), después se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, el pH se ajustó con 25 ml bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano 3 x. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el producto deseado (8,8 g, rendimiento del 61%).

15 ¹H RMN (CDCl₃): δ 5,35 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 1,52 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 2,60-1,10 (m, 20H).
MS (DCI): (M+H)⁺ = 517/519



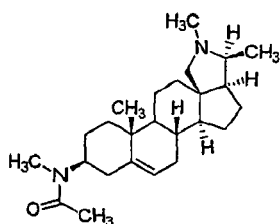
20 7B. Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amina

Se añadió un par* de Pb al 10%/Cd (1,2 g, Cd 9 mmol) a una mezcla en agitación rápida de Troc-conesina (Ejemplo de Referencia 7A) (800 mg, 1,54 mmol), THF (6 ml) y NH₄OAc ac. 1 N (6 ml). La mezcla se agitó durante 5 h, después, se añadió otra porción de par de Pb al 10%/Cd (1,0 g) y se agitó durante una noche. El sólido se filtró, el filtrado se diluyó con agua, el pH se ajustó con bicarbonato sódico saturado y después se extrajo con diclorometano 25 3 x. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (397 mg, rendimiento 75%).

*Preparación de par de 10% Pb/Cd:

30 Se disolvió óxido de plomo de color amarillo (PbO, 108 mg, 0,49 mmol) en 5 ml de AcOH ac. al 50% y la solución se añadió lentamente a una suspensión en agitación vigorosa de polvo de Cd (malla 100, 546 mg, 4,9 mmol) en agua desionizada (10 ml). El Cd se oscureció según se depositaba el Pb sobre su superficie y formó agrupaciones que se rompieron suavemente con una varilla de vidrio. El par de Pb/Cd no pirofórico oscuro se filtró, se lavó con agua, después acetona, se secó al vacío, se trituró y se almacenó en un recipiente cerrado. Esto produjo el par de Pb al 35 10%/Cd (4,9 mmol Cd en 654 mg de par).

¹H RMN (CDCl₃): δ 5,35 (m, 1 H), 3,0 (d, 1 H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 2,40-1,00 (m, 23H).
MS (DCI): (M+H)⁺ = 343

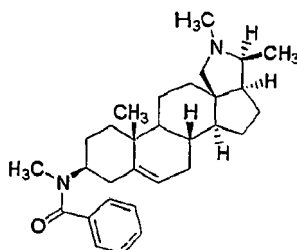


40

7C. N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

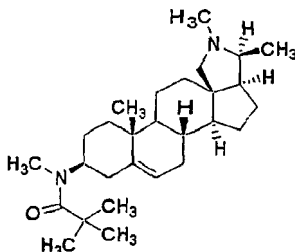
5 Una mezcla del compuesto 7B (15 mg, 0,044 mmol), cloruro de acetilo (2,8 μ l, 1,1 equiv.), trietilamina (15 μ l, 3,0 equiv.) y diclorometano (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución transparente se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (10,5 mg, rendimiento del 78%)

10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,93 (m, 3 H) 1,08 (m, 3 H) 1,31 (m, 4 H) 1,57 (m, 3 H) 1,68 (m, 3 H) 1,87 (m, 7 H) 2,10 (m, 3 H) 2,23 (m, 3 H) 2,37 (m, 1 H) 2,52 (m, 1 H) 2,80 (m, 3 H) 2,87 (m, 3 H) 3,35 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 385$

Ejemplo de Referencia 8

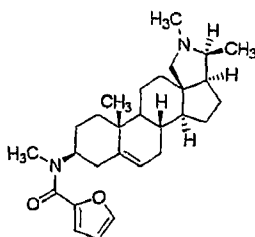
15 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de benzoilo. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 447$

Ejemplo 9

25 2,2,N-Trimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de trimetilacetilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,93 (m, 3 H) 1,08 (m, 3 H) 1,26 (s, 9H) 1,31 (m, 4 H) 1,57 (m, 3 H) 1,68 (m, 3 H) 1,87 (m, 6 H) 2,10 (m, 3 H) 2,23 (m, 3 H) 2,37 (m, 1 H) 2,52 (m, 1 H) 2,86 (s, 3 H) 3,35 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 4,02 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 427$.

Ejemplo 10

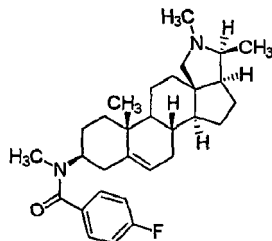
35 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con

la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro 2-furoilo.
MS: (M+H)⁺ = 437.

Ejemplo 11

5

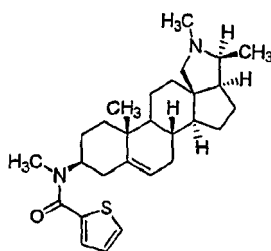


4-Fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-fluorobenoilo. MS: (M+H)⁺ = 465.

Ejemplo 12

15

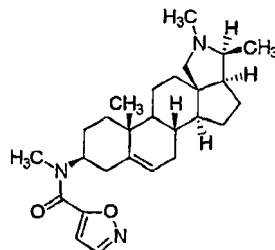


Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 2-tiofenocarbonilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3 H) 1,23 (m, 4 H) 1,50 (d, J = 6,44 Hz, 3 H) 1,79 (m, 7 H) 2,13 (m, 8 H) 2,58 (m, 2 H) 2,83 (d, J = 4,07 Hz, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,32 (m, 1 H) 3,88 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H) 5,37 (d, J = 5,09 Hz, 1 H) 7,04 (m, 1H) 7,31 (m, 1 H) 7,44 (d, J = 5,09 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 453.

25

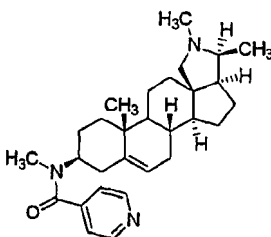
Ejemplo 13



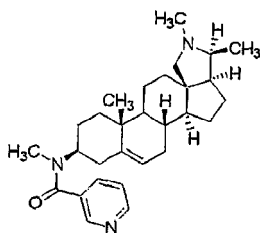
30 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de isoxazol-5-carbonilo. MS: (M+H)⁺ = 438.

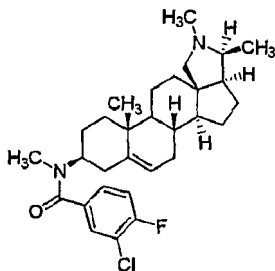
35

Ejemplo 145 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-isonicotinamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro clorhidrato de isonicotinoilo y de que se usaron 5 equivalentes de trietilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,91 (s, 3 H) 0,96 (s, 3 H) 1,00-2,75 (m, 21 H) 2,80 (m, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,27 (m, 1 H) 3,71 (m, 1 H) 4,47 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 4,07 Hz, 2 H) 8,71 (d, J = 4,07 Hz, 2 H); MS: (M+H)⁺ = 448

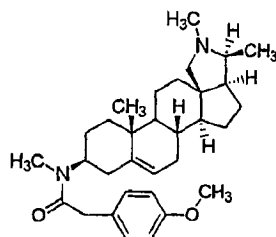
Ejemplo 1515 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-nicotinamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro clorhidrato de nicotinoilo y se usaron 5 equivalentes de trietilamina. MS: (M+H)⁺ = 448.

Ejemplo 1625 3-Cloro-4-fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 3-cloro-4-fluorobenzóilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,92 (s, 3 H) 1,18 (m, 6 H) 1,49 (s, 3 H) 1,82 (m, 7H) 2,15 (m, 7 H) 2,53 (m, 2H) 2,79 (m, 3 H) 2,92 (m, 3 H) 3,36 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,15 (m, 2 H) 7,45 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 499.

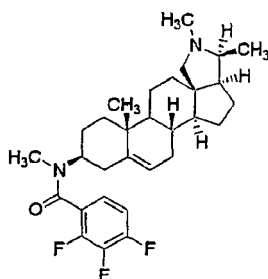
Ejemplo 17



5 2-(4-Metoxi-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-metoxifenilacetilo. MS: (M+H)⁺ = 491.

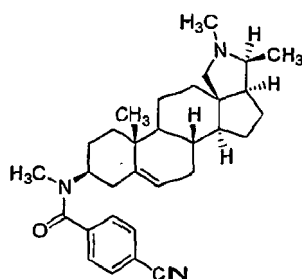
10 Ejemplo 18



15 2,3,4-Trifluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

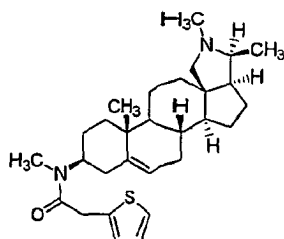
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 2,3,4-trifluorobenzóilo. MS: (M+H)⁺ = 491.

20 Ejemplo 19

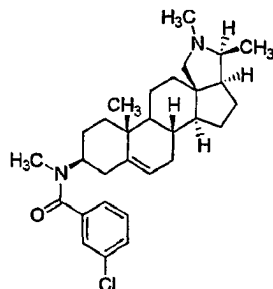


25 4-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

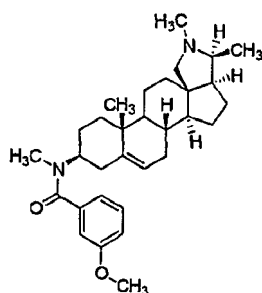
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-cianobenzóilo. ¹H RMN (CDCl₃): 5 0,95 (s, 6 H) 1,00-2,65 (m, 22 H) 2,79 (d, J = 4,41 Hz, 6 H) 3,02 (m, 1 H) 3,72 (m, 1 H) 5,33 (m, 1 H) 7,46 (m, 2 H) 7 - 70 (d, J = 8,14 Hz, 2 H); MS: (M+H)⁺ = 472.

Ejemplo 205 N-Metil-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 2-tiofenoacetilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,93 (s, 3 H) 1,04 (d, 3 H) 1,05-2,15 (m, 18 H) 2,20 (s, 3 H) 2,38 (m, 2 H) 2,50 (m, 1 H) 2,90 (d, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,66 (m, 1 H) 3,90 (d, 2 H) 4,42 (m, 1 H) 5,34 (m, 1 H) 6,87 (m, 1 H) 6,95 (m, 1 H) 7,18 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 467.

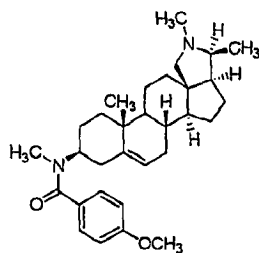
Ejemplo 2115 3-Cloro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 3-clorobenzilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,65 (m, 23 H) 2,80 (d, J = 4,75 Hz, 6 H) 3,00 (m, 2 H) 3,35 (m, 1 H) 3,72 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,28 (m, 1 H) 7,36 (m, 3 H); MS: (M+H)⁺ = 481.

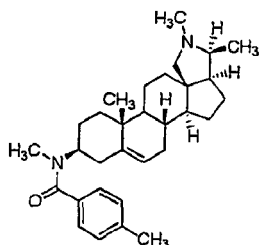
Ejemplo 2225 3-Metoxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de *m*-anisoílo. MS: (M+H)⁺ = 477.

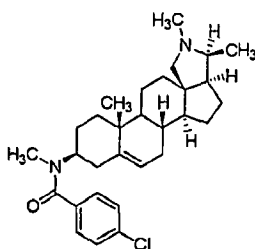
Ejemplo 23

5 4-Metoxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de p-anisoilo. MS: $(M+H)^+ = 477$.

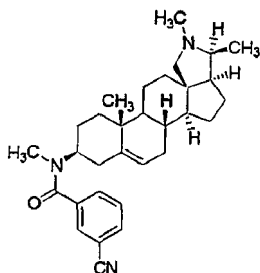
10 Ejemplo 2415 4,N-Dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de p-toluoilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,30 (m, 21 H) 2,37 (s, 3 H) 2,54 (m, 2 H) 2,79 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,95 (m, 2 H) 3,31 (m, 1 H) 3,72 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,18 (d, $J = 7,80$ Hz, 2 H) 7,27 (d, $J = 7,80$ Hz, 2 H); MS: $(M+H)^+ = 461$.

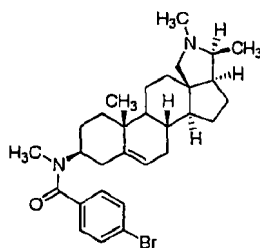
20 Ejemplo 2525 4-Cloro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-clorobenzilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 23 H) 2,79 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,96 (m, 2 H) 3,30 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,36 (m, 4 H); MS: $(M+H)^+ = 482$.

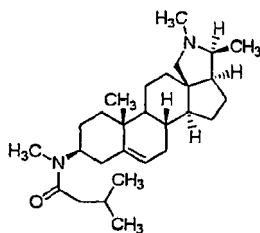
30

Ejemplo 265 3-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a]-alfenantren-9-il)-benzamida

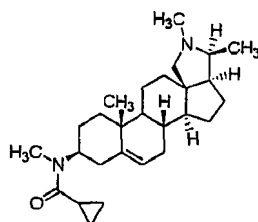
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 3-cianobenzoílo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 6 H) 1,00-2,60 (m, 20 H) 2,84 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,49 (m, 3 H) 4,46 (m, 1 H) 5,41 (m, 1 H) 7,53 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,68 (m, 3 H); MS: (M+H)⁺ = 471.

Ejemplo 2715 4-Bromo-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a]-alfenantren-9-il)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-bromobenzoílo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 23 H) 2,79 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,35 (m, 2 H) 3,72 (m, 1 H) 4,44 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 8,48 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 8,48 Hz, 2 H); MS: (M+H)⁺ = 527.

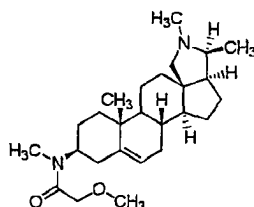
Ejemplo 2825 3,N-Dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a]-alfenantren-9-il)-butiramida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de isovalerilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,98 (m, 12 H) 1,00-2,60 (m, 23 H) 2,84 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 3,04 (m, 2 H) 3,58 (m, 1 H) 4,43 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 427.

Ejemplo 29

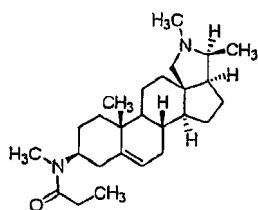
5 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de ciclopropanocarbonilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,75 (m, 4 H) 0,96 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 23 H) 2,87 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,94 (m, 1 H) 4,40 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 411.

Ejemplo 30

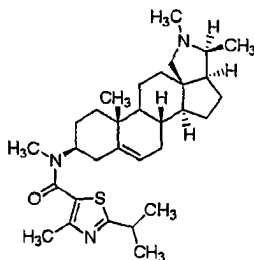
15 2-Metoxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de metoxiacetilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 28 H) 2,87 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,09 (m, 2 H) 4,38 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 415.

Ejemplo 31

25 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

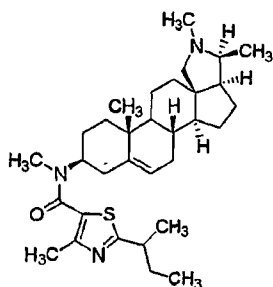
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 7C, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro propionilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (d, J = 3,73 Hz, 3 H) 1,03 (m, 2 H) 1,14 (t, J = 7,46 Hz, 3 H) 1,20-2,60 (m, 28 H) 2,85 (d, J = 3,39 Hz, 3 H) 3,54 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 399.

Ejemplo 32

5 2-Isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílicoacidmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-α]fenantren-9-il)-amida

Una mezcla del compuesto 7B (15 mg, 0,044 mmol), ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico (9,0 mg, 0,048 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (13 mg, 0,066 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (9,0 mg, 0,066 mmol) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (13 mg, rendimiento del 59%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3 H) 1,00-1,35 (m, 6 H) 1,38 (d, J = 6,78 Hz, 6 H) 1,55-2,35 (m, 21 H) 2,39 (s, 3 H) 2,59 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,26 (m, 2 H) 5,37 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 510.

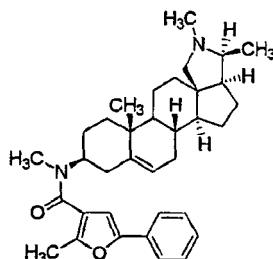
15

Ejemplo 33

20 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-α]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-sec-butil-4-metil-tiazol-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido 2-sec-butil-4-metil-tiazol-5-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (m, 9 H) 1,16 (m, 9 H) 1,39 (d, J = 6,78 Hz, 3 H) 1,60-2,60 (m, 21 H) 3,08 (m, 6 H) 5,40 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 524.

25

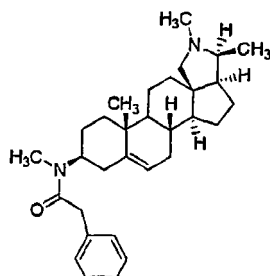
Ejemplo 34

30 Metil-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-α]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-furan-3-carboxílico

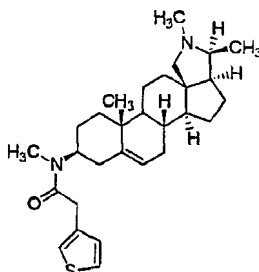
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido 2-metil-5-fenil-furan-3-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,97 (s, 3 H) 1,00-2,65 (m, 26 H) 2,44 (s, 3 H) 2,67 (m, 1 H) 2,98 (s, 3 H) 3,22 (m, 1 H) 3,79 (m, 1 H) 4,45 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,37 (m, 3 H) 7,62 (m, 3 H); MS: (M+H)⁺ = 527.

35

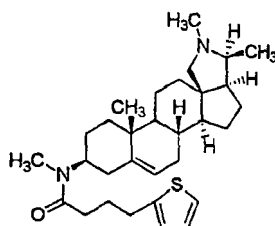
Ejemplo 35

5 N-Metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido fenilacético. MS: $(M+H)^+ = 461$.

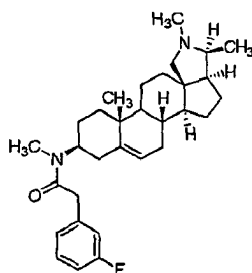
10 Ejemplo 3615 N-Metil-2-tiofen-3-il-N-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a, 11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido 3-tiofenoacético. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,92 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 19 H) 2,85 (d, $J = 4,07$ Hz, 3 H) 3,05 (m, 1 H) 3,25 (m, 1 H) 3,59 (m, 2 H) 3,72 (d, $J = 9,49$ Hz, 3 H) 4,44 (m, 1 H) 5,28 (m, 2 H) 5,35 (m, 1 H) 7,01 (d, $J = 4,75$ Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,28 (m, 1 H); MS: $(M+H)^+ = 467$.

20 Ejemplo 3725 N-Metil-4-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

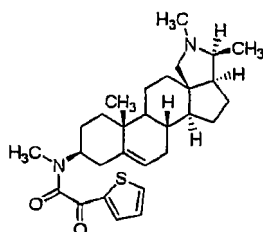
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido 4-(2-tienil)butírico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,94 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 29 H) 2,81 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,91 (t, $J = 7,29$ Hz, 2 H) 3,44 (m, 1 H) 4,38 (m, 1 H) 5,35 (m, 1 H) 6,80 (d, $J = 3,39$ Hz, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,11 (d, $J = 5,09$ Hz, 1 H); MS: $(M+H)^+ = 495$.

30

Ejemplo 38

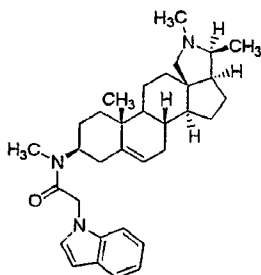
5 2-(3-Fluoro-phenil)-N-metil-N-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido 3-fluorofenilacético. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,25 (m, 1 H), 6,95 (m, 3H), 5,30 (m, 1 H), 4,40 (m, 1H), 3,68 (d, 3H), 2,80 (s, 3H), 0,90 d, 3H), 2,70-1,00 (m, 28H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 479$.

Ejemplo 39

15 N-Metil-2-oxo-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

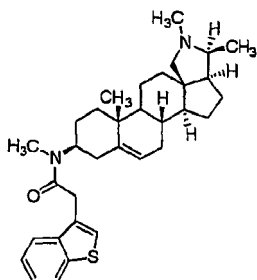
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido 2-tiofenogloxílico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,79 (m, 2H), 7,20 (m, 1 H), 5,35 (m, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 0,93 (d, 3H), 2,60-1,00 (m, 26H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$.

Ejemplo 40

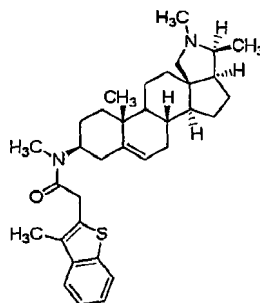
30 2-Indol-1-il-N-metil-N-(2,3J1a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido indoloacético. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,90 (s, 3 H) 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,50 (m, 24 H) 2,86 (d, J = 2,03 Hz, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 3,52 (m, 1 H) 4,36 (m, 1 H) 4,91 (d, J = 10,17 Hz, 2 H) 5,30 (m, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,11 (m, 2 H) 7,22 (m, 2 H) 7,61 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 500$.

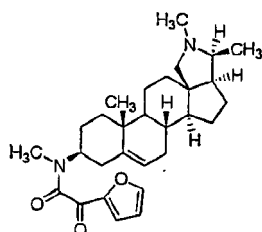
35

Ejemplo 415 2-Benzo[b]tiofen-3-il-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

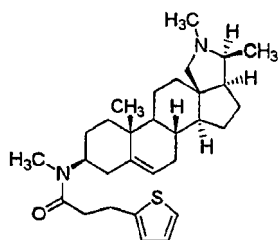
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se substituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido benzo[b]tiofeno-3-acético. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88 (s, 3 H) 0,94 (s, 3 H) 1,00-2,50 (m, 22 H) 2,87 (d, J = 4,41 Hz, 6 H) 3,64 (m, 1 H) 3,92 (d, J = 12,54 Hz, 2 H) 4,49 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,38 (m, 2 H) 7,85 (m, 2 H); MS: (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 4215 N-Metil-2-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se substituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido 3-metilbenzo[b]tiofenoacético. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,92 (d, J = 8,14 Hz, 3 H) 1,00-2,50 (m, 25 H) 2,36 (d, J = 6,44 Hz, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 3,65 (m, 1 H) 3,94 (m, 2 H) 4,37 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,62 (m, 1 H) 7,74 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 531.

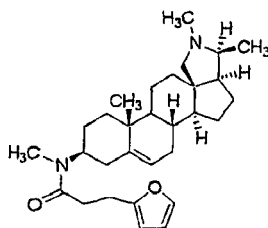
Ejemplo 4325 2-Furan-2-il-N-metil-2-oxo-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se substituyó por 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido 2-oxo-2-furanacético. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (d, J = 11,87 Hz, 3 H) 1,00-2,60 (m, 26 H) 2,91 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 4,38 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 6,60 (dd, J = 3,73, 1,70 Hz, 1 H) 7,33 (t, J = 3,39 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 465.

Ejemplo 44

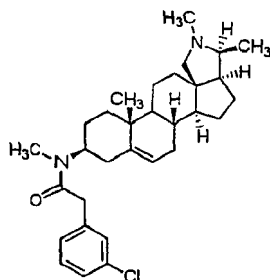
5 N-Metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido 3-(2-tienil)propanoico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,94 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 25 H) 2,66 (m, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,20 (m, 2 H) 3,53 (m, 1 H) 4,40 (m, 1 H) 5,34 (m, 1 H) 6,83 (d, J = 3,39 Hz, 1 H) 6,92 (m, 1 H) 7,12 (d, J = 5,42 Hz, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 481$.

Ejemplo 45

15 3-Furan-2-il-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

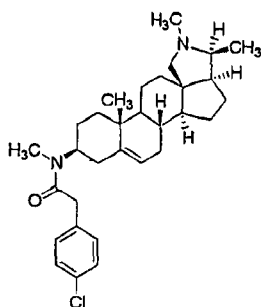
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido (2-furil)propanoico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-2,55 (m, 25 H) 2,64 (m, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,00 (m, 2 H) 3,54 (m, 1 H) 4,40 (m, 1 H) 5,35 (m, 1 H) 6,03 (t, J = 2,88 Hz, 1 H) 6,28 (dd, J = 3,22, 1,86 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 465$.

Ejemplo 46

25 2-(3-Cloro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido 3-clorofenilacetic. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 495/497$.

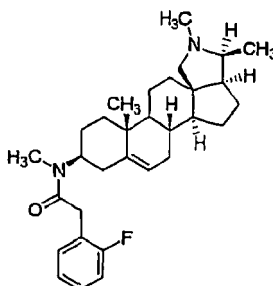
Ejemplo 47



5 2-(4-Cloro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido 4-clorofenilacético. MS: $(M+H)^+ = 495/497$.

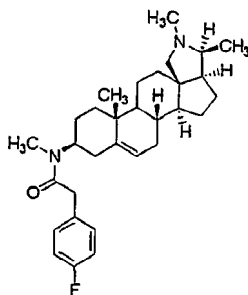
10 Ejemplo 48



15 2-(2-Fluorofenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico por ácido 2-fluorofenilacético. MS: $(M+H)^+ = 479$.

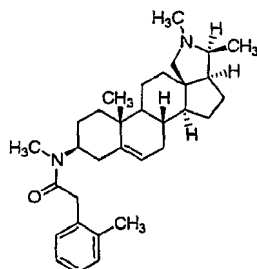
20 Ejemplo 49



25 2-(4-Fluoro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

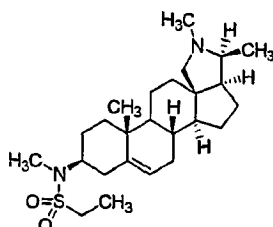
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico. MS: $(M+H)^+ = 479$.

Ejemplo 50



5 N-Metil-2-o-tolil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 32, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-isopropil-4-metil-tiazol-5-carboxílico por ácido o-tolilacético. MS: $(M+H)^+ = 475$.

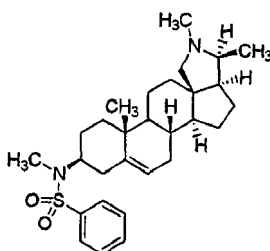
10 Ejemplo 51

15 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido etanosulfónico

Una mezcla del compuesto 7B (15 mg, 0,044 mmol), cloruro de etanosulfonilo (5 μ l, 1,5 equiv.), trietilamina (15 μ l, 3,0 equiv.) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución transparente se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (12,5 mg, rendimiento del 82%)

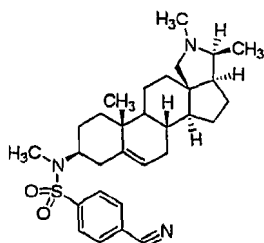
^1H RMN (CDCl_3): δ 5,35 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 2,95 (c, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 1,35 (t, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,60-1,00 (m, 20H).

MS (DCI): $(M+H)^+ = 435$, $(M^+NH_4)^+ = 452$

25 Ejemplo 52

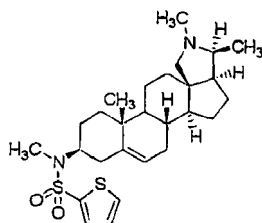
30 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 51, con la excepción de que se sustituyó cloruro de etanosulfonilo por cloruro de bencenosulfonilo. ^1H NM R (CDCl_3): δ 0,85 (s, 3 H) 0,95 (m, 1 H) 1,03 (d, 3 H) 1,10-1,45 (m, 9 H) 1,50-1,90 (m, 9 H) 2,03 (m, 1 H) 2,18 (s, 3 H) 2,34 (m, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,95 (m, 1 H) 3,76 (m, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 7,48 (m, 2 H) 7,57 (m, 1 H) 7,81 (m, 2 H); MS: $(M+H)^+ = 483$, $(M^+NH_4)^+ = 500$.

Ejemplo 53

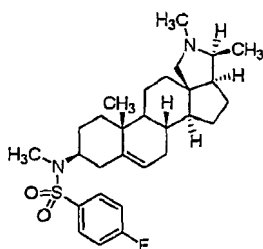
5 4-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 51, con la excepción de que se sustituyó cloruro de etanosulfonilo por cloruro de 4-cianobencenosulfonilo. $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 0,88 (s, 3 H) 1,00-2,40 (m, 28 H) 2,81 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,75 (m, 1 H) 5,25 (m, 1 H) 7,80 (m, 2 H) 7,93 (m, 2 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 508.

Ejemplo 54

15 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-amidadel ácido tiofeno-2-sulfónico

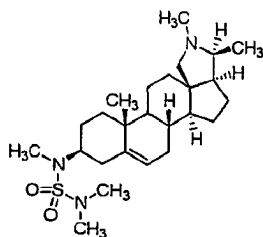
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 51, con la excepción de que se sustituyó cloruro de etanosulfonilo por cloruro de tiofeno-2-sulfonilo. $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 0,88 (s, 3 H) 1,00-2,40 (m, 29 H) 2,82 (s, 3 H) 3,77 (m, 1 H) 5,24 (m, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,55 (m, 2 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 489.

Ejemplo 55

25 4-Fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 51, con la excepción de que se sustituyó cloruro de etanosulfonilo por cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo. $^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 0,88 (s, 3 H) 1,00-2,40 (m, 28 H) 2,80 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 7,50 (m, 2 H) 7,61 (m, 2 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+$ = 501.

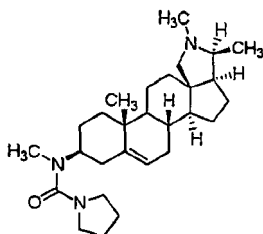
Ejemplo 56

5 1,1-Dimetil-3-metil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-sulfamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 51, con la excepción de que se sustituyó cloruro de etanosulfonilo por cloruro de dimetilsulfamilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,50 (m, 25 H) 2,77 (m, 12 H) 2,98 (m, 1 H) 3,56 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 450$.

10

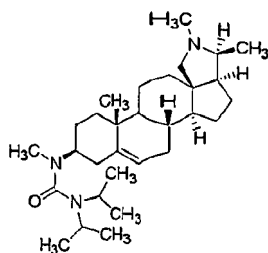
Ejemplo 57

15 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-amida del ácido pirrolidin-1-carboxílico

Una mezcla del compuesto 7B (10,7 mg, 0,031 mmol), cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo (13 μl , 3,0 equiv.), trietilamina (26 μl , 6,0 equiv.) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución transparente se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% metanol en diclorometano para dar el producto deseado (12 mg, rendimiento del 87%).

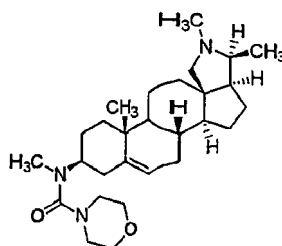
20

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 5,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,30(m, 4H), 2,70 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 2,85-1,00 (m, 32H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 440$

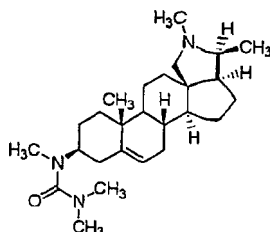
25 Ejemplo 5830 1,1-Diisopropil-3-metil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-urea

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 57, con la excepción de que se sustituyó cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo por cloruro de diisopropilcarbamilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,91 (s, 3 H) 0,98 (m, 2 H) 1,26 (d, 12 H) 1,30-2,60 (m, 22 H) 2,64 (s, 3 H) 2,80 (d, $J = 4,75$ Hz, 3 H) 3,37 (m, 2 H) 3,55 (m, 2 H) 3,72 (m, 1 H) 5,33 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 470$.

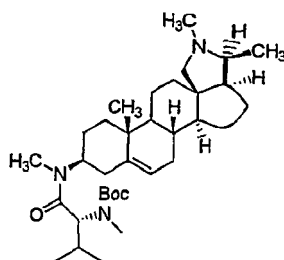
35

Ejemplo 595 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido morfolin-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 57, con la excepción de que se sustituyó cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo por cloruro de 4-morfolinacarbonilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-2,50 (m, 28 H) 2,77 (s, 3 H) 2,97 (m, 1 H) 3,20 (m, 4 H) 3,55 (m, 1 H) 3,69 (m, 4 H) 5,36 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 456$.

Ejemplo 6015 1,1,3-Trimetil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-urea

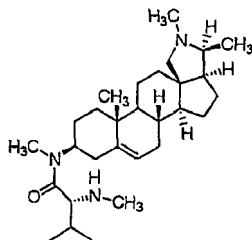
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 57, con la excepción de que se sustituyó cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo por cloruro de dimetilcarbamilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-2,50 (m, 28 H) 2,72 (s, 3 H) 2,78 (s, 6 H) 2,98 (m, 1 H) 3,47 (m, 1 H) 5,35 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 414$.

Ejemplo 6125 Éster *terc*-butílico del ácido metil-{2-metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil}-carbámico

Una mezcla del compuesto 7B (240 mg, 0,702 mmol), Boc-N-metil-D-valina (176 mg, 0,762 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (208 mg, 1,085 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (146 mg, 1,085 mmol), diclorometano (5 ml) y THF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (282 mg, rendimiento del 72%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,89 (m, 12 H) 1,00-1,40 (m, 11 H) 1,46 (m, 9 H) 1,50-2,60 (m, 12 H) 2,74 (d, 3 H) 2,85 (d, 3 H) 2,94 (d, 3 H) 3,91 (m, 1 H) 4,34 (m, 1 H) 4,65 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 556$.

Ejemplo 62

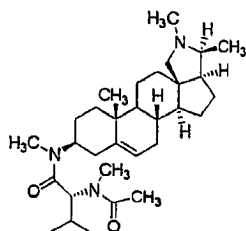


5 3,N-Dimetil-2-metilamino-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

El Compuesto 61 (250 mg, 0,45 mmol) se agitó con una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (5 ml/5 ml) durante 3 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trituró con diclorometano 3 x. Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se agitó con polvo de bicarbonato sódico durante 5 min y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (202 mg, rendimiento del 98%).

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (m, 12 H) 1,00-2,20 (m, 19 H) 2,25 (s, 3 H) 2,29 (s, 3H) 2,40-2,80 (m, 3 H) 2,91 (d, 3 H) 3,05 (m, 3 H) 3,65 (m, 1 H) 4,48 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H).
MS: (M+H)⁺ = 456.

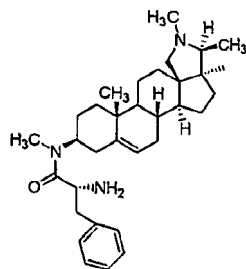
Ejemplo 63



20 2-(Acetil-metil-amino)-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

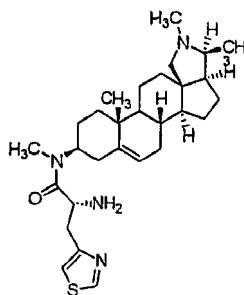
El Compuesto 62 (11 mg, 0,024 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano. Después, se añadió trietilamina (20 μl, 6 equiv.), seguido de cloruro de acetilo (5,2 μl, 3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (6 mg, rendimiento del 50%).
MS: (M+H)⁺ = 498.

Ejemplo 64



35 2-Amino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,3a,11a-tetrametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-Metil-D-Valina por Boc-D-fenilalanina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: (M+H)⁺ = 490.

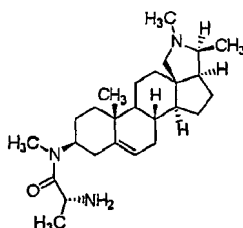


2-Amino-N-metil-3-tiazol-4-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-4-tiazolilalanina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: $(M+H)^+$ = 497.

Ejemplo 66

10

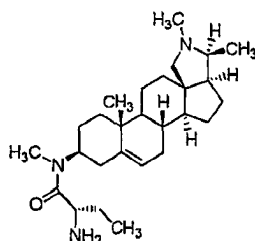


2-Amino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-alanina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: $(M+H)^+$ = 414.

Ejemplo 67

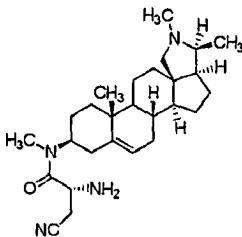
20



2-Amino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

- 25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-etilglicina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: $(M+H)^+$ = 428.

Ejemplo 68

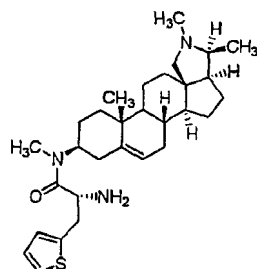


5 2-Amino-3-ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-p-ciano-D-alanina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: (M+H)⁺ = 439.

10

Ejemplo 69

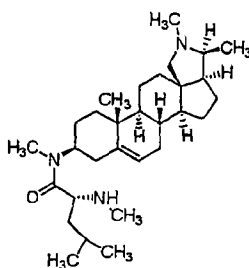


15 2-Amino-N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-β-(2-tienil)-D-alanina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: (M+H)⁺ = 496.

20

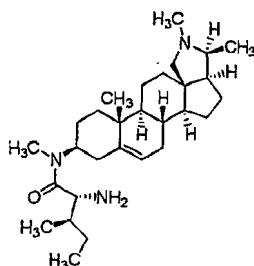
Ejemplo 70



25 4-Metil-2-metilamino-pentanoicoacidmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida

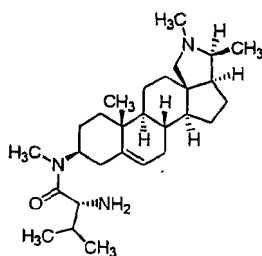
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-N-metil-D-leucina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (m, 6 H) 1,00-2,90 (m, 38 H) 2,96 (s, 3 H) 3,37 (m, 1 H) 3,90 (m, 1 H) 4,25 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 470.

30

Ejemplo 71

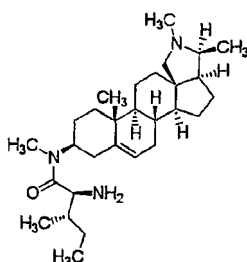
5 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida de ácido 2-amino-3-metil-pentanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-isoleucina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,80-2,85 (m, 38 H) 2,86 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,46 (m, 1 H) 3,58 (m, 1 H) 4,42 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 456.

Ejemplo 72

15 2-Amino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

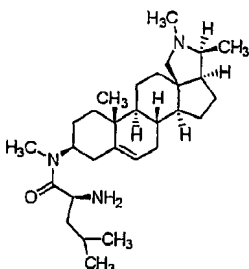
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-valina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: (M+H)⁺ = 442.

Ejemplo 73

25 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-3-metil-pentanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-L-isoleucina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: (M+H)⁺ = 456.

Ejemplo 74

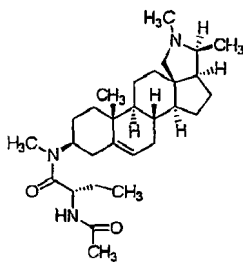


5 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida de ácido 2-amino-4-metil-pentanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-L-leucina y se retiró el grupo BOC como se ha descrito en el Ejemplo 62. MS: $(M+H)^+ = 456$.

10

Ejemplo 75

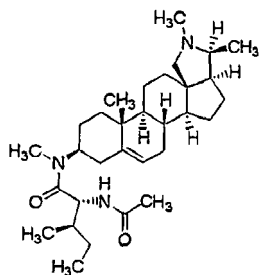


15 2-acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-2-etil-glicina, y se trató adicionalmente de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplo 62 y 63. MS: $(M+H)^+ = 470$.

20

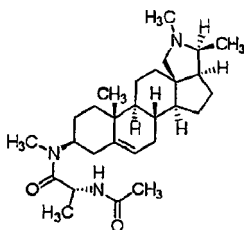
Ejemplo 76



25 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexa-decahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-acetilamino-3-metil-pentanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 61, con la excepción de que se sustituyó Boc-N-metil-D-valina por Boc-D-isoleucina y se trató adicionalmente de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplo 62 y 63. MS: $(M+H)^+ = 470$. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 0,85-2,85 (m, 32 H) 2,00 (d, 3 H) 2,38 (m, 6 H) 2,86 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 4,35 (m, 1 H) 4,83 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 6,17 (m, 1 H); MS: $(M+H)^+ = 498$.

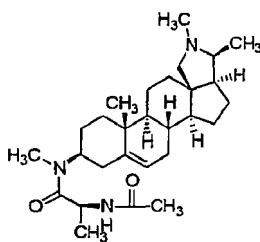
30

Ejemplo 77

5 2-acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

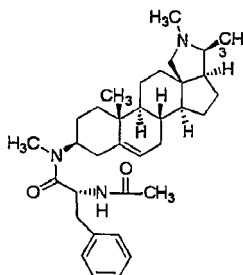
Una mezcla del compuesto 7B (15 mg, 0,044 mmol), *N*-acetil-D-alanina (7 mg, 0,053 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (13 mg, 0,068 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (9 mg, 0,068 mmol), diclorometano (1 ml) y THF (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice que se eluyó con hidróxido de amonio 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (13 mg, rendimiento del 65%).

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,90-1,95(m, 27 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05-2,75 (m, 6 H) 2,87 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 4,32 (m, 1 H) 4,83 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 456$.

Ejemplo 78

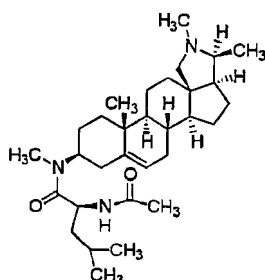
20 2-acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,1a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-L-alanina. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (m, 3 H) 1,00-2,80 (m, 28H) 2,00 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 3,62 (m, 1 H) 4,32 (m, 1 H) 4,85 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 6,68 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 456$.

Ejemplo 79

30 2-acetilamino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

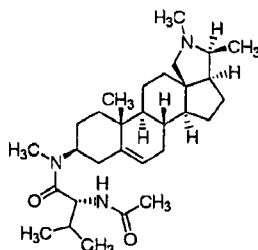
35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-D-fenilalanina. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,89 (m, 3 H) 1,04 (d, 3 H) 1,05-1,50 (m, 7 H) 1,50-1,90 (m, 9 H) 1,97 (s, 3 H) 2,07 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,34 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,78 (d, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,39 (m, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 5,15 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 6,41 (m, 1 H) 7,22 (m, 5 H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 532$.

Ejemplo 80

5 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexa-decahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-acetilamino-4-metil-pentanoico

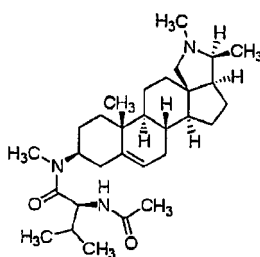
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-L-leucina. ^1H RMN (CDCl_3): δ 6,30 (m, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 5,00 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,60-0,80 (m, 40H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 498$.

10

Ejemplo 81

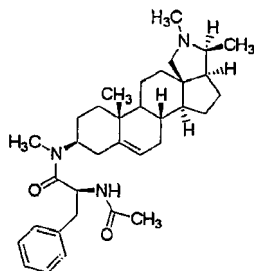
15 2-acetilamino-3,N-dimetil-N-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-D-valina. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 484$.

20 Ejemplo 82

25 2-Acetilamino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

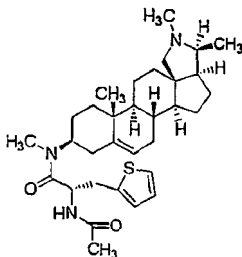
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-L-valina. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 484$.

Ejemplo 83

2-Acetilamino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-L-fenilalanina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88 (m, 3 H) 0,95-2,50 (m, 26 H) 1,98 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 2,97 (m, 2 H) 4,27 (m, 1 H) 5,15 (m, 1 H) 5,30 (m, 1 H) 6,39 (m, 1 H) 7,20 (m, 5 H); MS: (M+H)⁺ = 532.

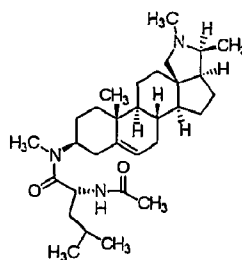
10

Ejemplo 84

2-Acetilamino-N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por (S)-*N*-acetil-2-(tien-2-il)-alanina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,93 (m, 3 H) 1,04 (d, 3 H) 1,05-1,50 (m, 7 H) 1,50-1,90 (m, 9 H) 1,97 (s, 3 H) 2,07 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,34 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,78 (d, 2 H) 2,98 (m, 2 H) 3,39 (m, 1 H) 4,27 (m, 1 H) 5,15 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 6,41 (m, 1 H) 7,22 (m, 5 H); MS: (M+H)⁺ = 538.

20

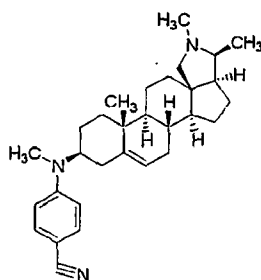
Ejemplo 85

2-Acetilamino-4-metil-pentanoicoacidmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 77, con la excepción de que se sustituyó *N*-acetil-D-alanina por *N*-acetil-D-leucina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88-2,60 (m, 37 H) 2,03 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 3,62 (m, 1 H) 4,30 (m, 1 H) 4,98 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 6,30 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 498.

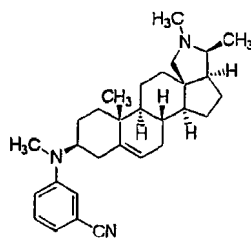
30

Ejemplo 86

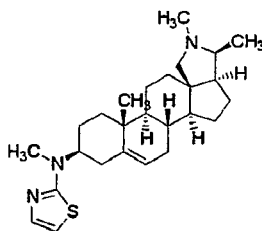
5 4-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-aminol-benzonitrilo

El Compuesto 7B (20 mg, 0,058 mmol), 4-bromobenzonitrilo (16 mg, 0,088 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (2,1 mg, 0,0023 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil(BINAP) racémico (2,2 mg, 0,0035 mmol), carbonato de cesio (29 mg, 0,088 mmol) y tolueno (1 ml) se mezclaron y se calentaron a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano 3 x. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto, que después se purificó en columna sobre gel de sílice sobre que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (12 mg, rendimiento del 46%).

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,85-2,80(m, 32 H) 2,88 (s, 3 H) 3,63 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H) 6,69 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,44 (d, J = 8,80 Hz, 2 H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 444$

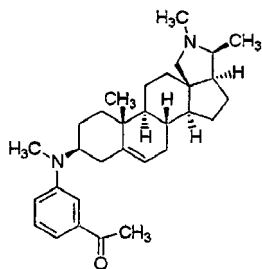
20 Ejemplo 8725 3-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-aminol-benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 86, con la excepción de que se sustituyó 4-bromobenzonitrilo por 3-bromobenzonitrilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,99 (s, 3H) 1,05-2,50 (m, 28H) 2,83 (s, 3H) 3,00 (m, 1 H) 3,55(m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 6,92 (m, 2H) 7,25 (m, 2H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 444$

30 Ejemplo 8835 Metil-tiazol-2-il-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 86, con la excepción de que se sustituyó 4-bromobenzonitrilo por 2-bromotiazol. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,99 (s, 3H) 1,03-2,55 (m, 29H) 3,00 (s, 3H) 3,85 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 6,46 (d, J = 3,39 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 3,39 Hz, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 426$.

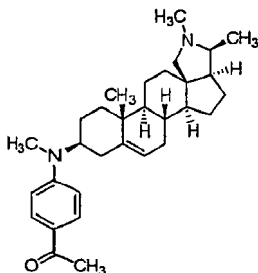
Ejemplo 89



5 1-(3-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino1-fenil]-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 86, con la excepción de que se sustituyó 4-bromobenzonitrilo por 2-bromoacetofenona. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,97 (s, 3H) 1,04-2,60 (m, 28 H) 2,83 (s, 3H) 2,87 (s, 3H) 2,00 (m, 1H) 3,15 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 7,30 (m, 3H) 8,13 (s, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 461.

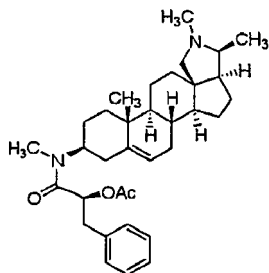
Ejemplo 90



15 1-(4-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino1-fenil]-etanona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 86, con la excepción de que se sustituyó 4-bromobenzonitrilo por 4-bromoacetofenona. MS: (M+H)⁺ = 461.

Ejemplo 91



25 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil1-2-feniletil éster del ácido acético

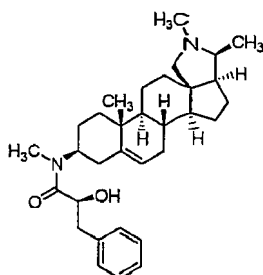
Se suspendió ácido L-3-fenil-láctico (0,2 g, 1,2 mmol) en 3 ml de diclorometano. Se añadió piridina (0,234 ml, 2,89 mmol) y la suspensión se volvió una solución transparente. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,103 ml, 1,4 mmol) a temperatura ambiente, la solución transparente se volvió turbia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo con diclorometano 3 x. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el filtrado se concentró para dar el ácido L-2-acetoxi-3-fenilpropiónico en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Una mezcla del compuesto 7B (40 mg, 0,117 mmol), ácido L-2-acetoxi-3-fenil-propiónico (37 mg, 0,175 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,235 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (32 mg, 0,235 mmol) y diclorometano (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a

presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (50 mg, rendimiento del 81%).

- 5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,89 (d, 3 H) 0,95-1,90 (m, 18 H) 2,08 (s, 3 H) 2,18 (m, 3 H) 2,38 (m, 2 H) 2,64 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 2,97 (m, 1 H) 3,10 (m, 2 H) 3,37 (m, 1 H) 4,32 (m, 1 H) 5,35 (m, 2 H) 5,52 (m, 1 H) 7,27 (m, 5 H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 533$

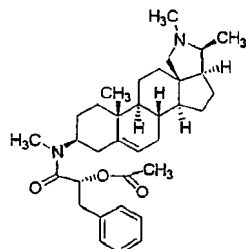
10 Ejemplo 92



2-Hidroxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il]-propionamida

- 15 Se añadió carbonato potásico (51 mg, 0,37 mmol) en 0,5 ml de agua al Compuesto 91 (36 mg, 0,073 mmol) en 1 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se inactivó con 1 ml de agua y se extrajo con diclorometano para dar el producto en bruto que se purificó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (25 mg, rendimiento del 76%).
- 20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 25 H) 2,66 (s, 3 H) 2,89 (m, 4 H) 3,36 (m, 1 H) 3,76 (m, 1 H) 4,32 (m, 1 H) 4,57 (m, 2 H) 5,38 (m, 1 H) 7,25 (m, 5 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 491$

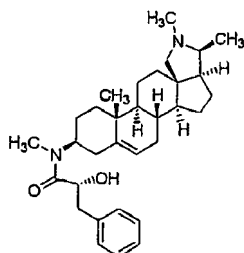
Ejemplo 93



- 25 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il]-carbamoil]-2-feniletíl éster del ácido acético

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-láctico por D-3-fenil-láctico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,90 (d, J = 5,09 Hz, 3 H) 1,00-2,40 (m, 25 H) 2,64 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 3,10 (m, 4 H) 3,56 (m, 1 H) 4,32 (m, 1 H) 5,19 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 5,46 (m, 1 H) 7,26 (m, 5 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 533$

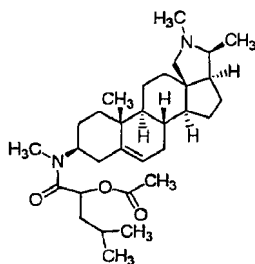
35 Ejemplo 94



2-Hidroxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-alfenantren-9-il]-propionamida

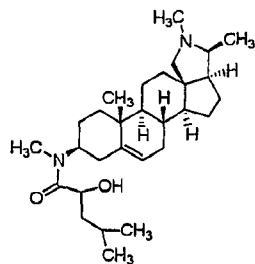
pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 93. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (d, $J = 4,75$ Hz, 3 H) 1,03 (m, 3 H) 1,14-2,50 (m, 22H) 2,66 (s, 3 H) 2,92 (m, 5 H) 3,41 (m, 1 H) 3,79 (dd, $J = 8,14, 2,71$ Hz, 1 H) 4,31 (m, 1 H) 4,54 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,26 (m, 5 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 491$

Ejemplo 95

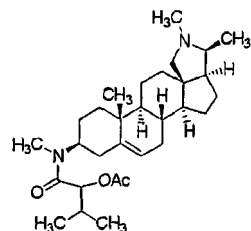
10 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido 2-hidroxiisocaproico. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 499$

Ejemplo 96

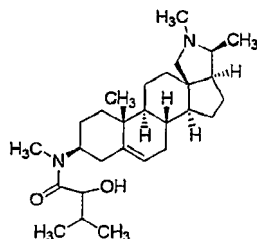
20 2-Hidroxi-4-metil-pentanoicoacidmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 95. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$

Ejemplo 97

30 2-Metil-1-pmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil éster del ácido

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactic por ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95-2,75 (m, 34 H) 2,12 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,71 (m, 1H) 4,39 (m, 1 H) 4,97 (m, 1H) 5,08 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 485$

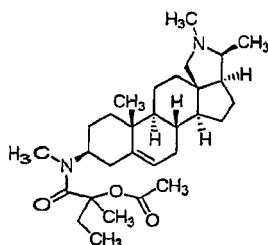
Ejemplo 98

2-Hidroxi-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se substituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 97. MS: $(M+H)^+ = 443$

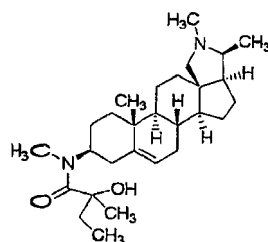
Ejemplo 99

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se substituyó por L-3-fenil-lactico por ácido 2-hidroxi-2-metilbutírico. MS: $(M+H)^+ = 485$



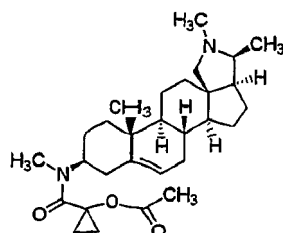
1-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil éster del ácido acético

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se substituyó por L-3-fenil-lactico por ácido 2-hidroxi-2-metilbutírico. MS: $(M+H)^+ = 485$

Ejemplo 100

2-Hidroxi-2,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que substituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 99. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,96 (m, 3 H) 1,05-2,60 (m, 33 H) 2,84 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 2,98 (m, 1 H) 3,50 (m, 1 H) 4,42 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) MS: $(M+H)^+ = 443$

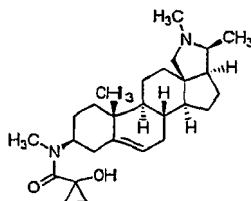
Ejemplo 101

30 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-

alfenantren-9-il)-carbamoil]-ciclopropil éster del ácido acético

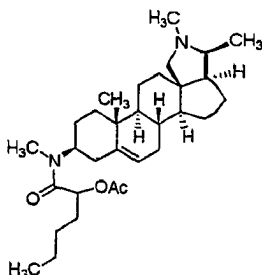
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se substituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido 1-hidroxi-1-ciclopropanocarboxílico. MS: (M+H)⁺ = 469

5

Ejemplo 102Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,0,11,11a,11b,12,13-hexa-decahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico

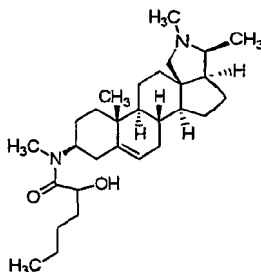
10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se substituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 101. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,78-2,60 (m, 31 H) 2,87 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,72 (m, 1 H) 4,21 (m, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H)

15 MS: (M+H)⁺ = 427Ejemplo 1031-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pen-taleno[1,6a-alfenantren-9-il)-carbamoil]-pentil éster del ácido acético

20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se substituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido 2-hidroxicaproico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,91-2,60 (m, 37 H) 2,12 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 3,58 (m, 1 H) 4,35 (m, 1 H) 5,24 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H)

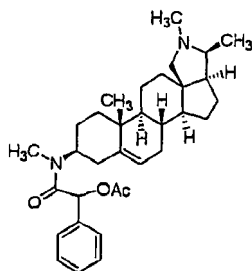
25 MS: (M+H)⁺ = 499Ejemplo 104Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-alfenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxi-hexanoico

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se substituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 103. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88-2,60 (m, 37 H) 2,85 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,35 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 4,33 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H)

35 MS: (M+H)⁺ = 457

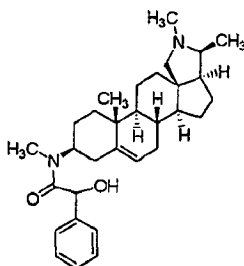
Ejemplo 105



5 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentalenof[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se substituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido DL-mandélico. MS: (M+H)⁺ = 519

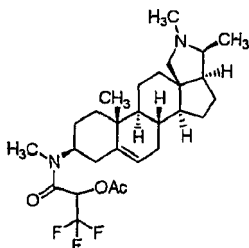
10 Ejemplo 106



15 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentalenof[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se substituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 105. MS: (M+H)⁺ = 477

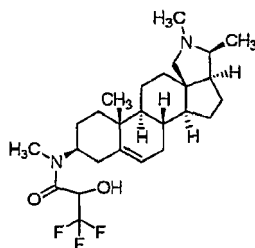
20 Ejemplo 107



25 2,2,2-Trifluoro-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentalenof[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-etil éster del ácido acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se substituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propanoico. MS: (M+H)⁺ = 511. (M⁺NH⁴⁺)⁺=528

Ejemplo 108

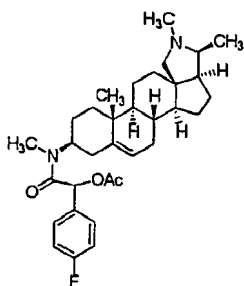


5 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 107. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,97 (s, 3 H) 1,05-2,60 (m, 26H) 2,95 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,42 (m, 1 H) 4,43 (m, 1 H) 4,76 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H)

10 MS: (M+H)⁺ = 469, (M⁺NH⁴⁺)⁺ = 486

Ejemplo 109

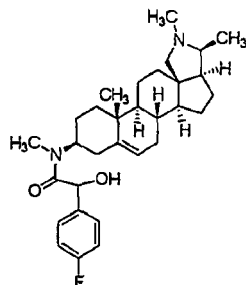


15 (4-Fluoro-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluoromandelico por ácido L-3-fenil-lactico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,92 (m, 3 H) 1,00-2,60 (m, 23 H) 2,16 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 3,52 (m, 1 H) 4,32 (m, 1 H) 4,90 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 6,18 (m, 1 H) 7,08 (m, 2 H) 7,43 (m, 2 H)

MS: (M+H)⁺ = 537

Ejemplo 110

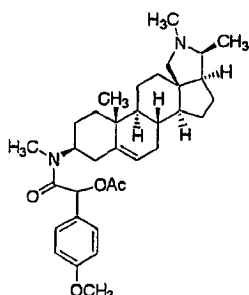


25 2-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 109. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,86 (s, 3 H) 1,00-2,50 (m, 25 H) 2,62 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 3,30 (m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 4,97 (m, 1 H) 5,15 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,28 (m, 2 H)

MS: (M+H)⁺ = 495

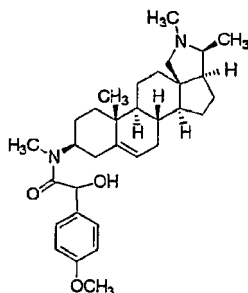
Ejemplo 111



5 (4-Metoxi-fenil)-[metil-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil1-metil éster del ácido acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido 4-metoximandelico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,89 (d, J = 9,83 Hz, 3 H) 1,00-2,60 (m, 24 H) 2,15 (s, 3 H) 2,76 (s, 3H) 2,85 (s, 3 H) 2,96 (m, 1 H) 3,55 (m, 1 H) 3,82 (s, 3H) 4,39 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 6,90 (m, 2 H) 7,36 (m, 2 H)
MS: (M+H)⁺ = 549

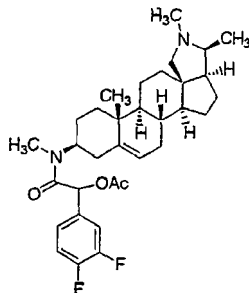
Ejemplo 112



15 2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexa-decahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 111. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,85 (s, 3 H) 0,92 (s, 3 H) 1,04-2,60 (m, 21 H) 2,62 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,97 (m, 1 H) 3,42 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,77 (m, 1 H) 4,92 (m, 1 H) 5,13 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 6,88 (m, 2 H) 7,23 (m, 2 H)
MS: (M+H)⁺ = 507

Ejemplo 113

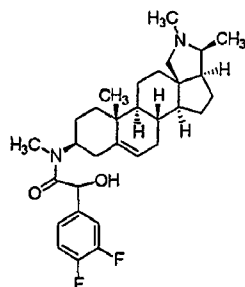


30 (3,4-Difluoro-fenil)metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción

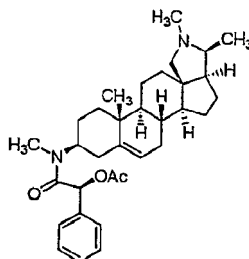
de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido 3,3-difluoromandelico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,91 (d, J = 6,10 Hz, 3 H) 1,00-2,60 (m, 28 H) 2,16 (s, 3 H) 2,85 (m, 3 H) 2,98 (m, 1 H) 4,34 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 6,14 (m, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 7,34 (m, 1 H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 555$

5

Ejemplo 11410 2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

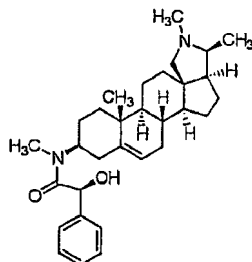
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 113. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,87 (s, 3 H) 0,93 (s, 3 H) 1,05-2,55 (m, 20 H) 2,65 (s, 3 H) 2,91 (s, 3 H) 2,98 (m, 1 H) 3,33 (m, 1 H) 4,38 (m, 1 H) 4,82 (m, 1 H) 4,98 (m, 1 H) 5,13 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H) 7,14 (m, 3 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 513$

15

Ejemplo 11520 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenilmetil éster del ácido acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido (S)-(-)-mandélico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,88-2,50 (m, 29 H) 2,78 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 2,95 (t, J = 9,05 Hz, 2 H) 3,56 (m, 1 H) 4,37 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 6,20 (m, 1 H) 7,41 (m, 5 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 519$

25

Ejemplo 11630 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

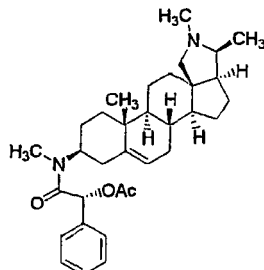
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 115. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,85 (s, 3 H) 1,03 (d, J = QAA Hz, 3 H) 1,05-2,50 (m, 19 H) 2,62 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,95 (m, 2 H) 3,42 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 4,75 (m, 1 H) 4,96 (m, 1 H)

35

H) 5,18 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 7,32 (m, 5 H)
MS: (M+H)⁺ = 477

Ejemplo 117

5

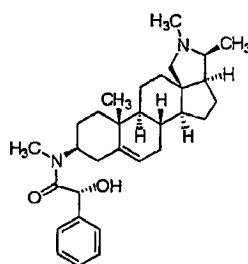


[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentalenol[1,6a-
a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenilmetil éster del ácido

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido (R)-(-)-mandélico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 11,19 Hz, 3 H) 1,00-2,60 (m, 24H) 2,17 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,26 (m, 1 H) 3,62 (m, 1 H) 4,37 (m, 1 H) 5,37(m, 1 H) 6,16 (d, J = 4,07 Hz, 1 H) 7,41 (m, 5H) MS: (M+H)⁺ = 519

Ejemplo 118

15

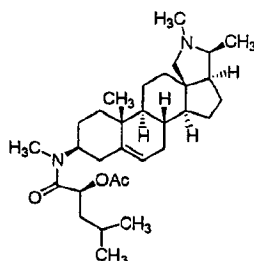


2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-
pentalenol[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 117. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,85 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,24 Hz, 3 H) 1,10-2,50 (m, 16H) 2,19 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,95 (m, 2 H) 3,42 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 4,98 (m, 1 H) 5,19 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H) 7,32 (m, 5 H)

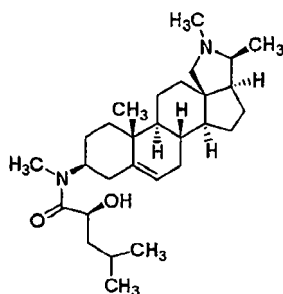
25 MS: (M+H)⁺ = 477

Ejemplo 119



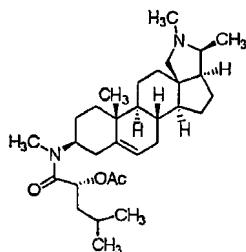
30 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentalenol[1,6a-
a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido (S)-(-)-2-hidroxiisocaproico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,90-2,60 (m, 33 H) 2,11 (s, 3 H) 2,41 (m, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 2,94 (m, 1 H) 3,53 (m, 1 H) 4,34 (m, 1 H) 5,33 (m, 2 H) MS: (M+H)⁺ = 499

Ejemplo 120

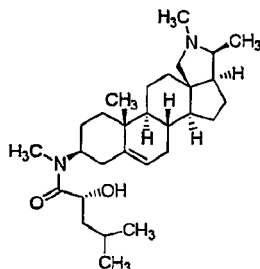
5 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a]-alifenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 119. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,92-2,60 (m, 38 H) 2,84 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,95 (m, 1 H) 3,75 (m, 1 H) 4,34 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H)
 10 MS: (M+H)⁺ = 457

Ejemplo 121

15 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a]-alifenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético

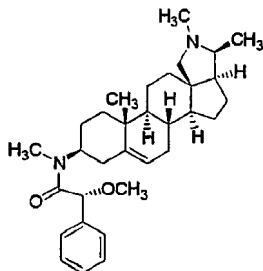
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 91, con la excepción de que se sustituyó ácido L-3-fenil-lactico por ácido (R)-(-)-2-hidroxiisocaproico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,92-2,65 (m, 33 H) 2,11 (s, 3 H) 2,42 (m, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 3,02 (m, 1 H) 3,60 (m, 1 H) 4,34 (m, 1 H) 5,31 (m, 2 H)
 20 MS: (M+H)⁺ = 499

Ejemplo 122

25 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a]-alifenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 92, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 91 por el Compuesto 121. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,94-2,60 (m, 38 H) 2,84 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 2,95 (m, 1 H) 3,75 (m, 1 H) 4,34 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H)
 30 MS: (M+H)⁺ = 457

Ejemplo 123

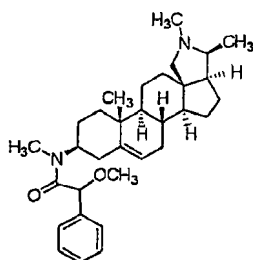


5 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

Una mezcla del Compuesto 7B (30 mg, 0,088 mmol), ácido R(-)-a-metoxifenilacético (22 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (34 mg, 0,177 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,177 mmol) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (40 mg, rendimiento del 93%).

15 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,86 (s, 3 H) 0,91 (s, 3 H) 1,06-2,50 (m, 20 H) 2,74 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,04 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,78 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 5,02 (d, J = 13,22 Hz, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,36 (m, 5 H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 491$

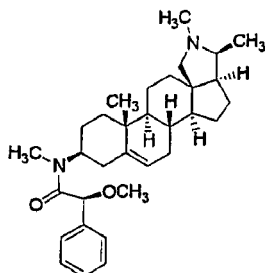
Ejemplo 124



20 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 123, con la excepción de que se sustituyó ácido R(-)-a-metoxifenilacético por ácido 2-metoxifenilacético. ^1H RMN (CDCl_3): 50,86 (s, 3 H) 0,91 (s, 3H) 1,00-2,40 (m, 20 H) 2,74 (s, 3 H) 2,84 (s, 3H) 2,96 (m, 1 H) 3,74 (m, 3H) 3,78 (m, 1H) 4,40 (m, 1 H) 5,02 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,36 (m, 5 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 491$.

Ejemplo 125



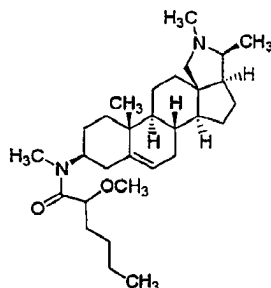
35 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 123, con la excepción de que se sustituyó ácido R(-)- α -metoxifenilacético por ácido (S)-(+)- δ -metoxifenilacético. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,86

(s, 3 H) 0,91 (s, 3 H) 1,06-2,50 (m, 20 H) 2,74 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,76 (m, 1 H) 4,39 (m, 1 H) 5,02 (d, J = 11,87 Hz, 2 H) 5,37 (m, 1 H) 7,36 (m, 5 H); MS: (M+H)⁺ = 491,

Ejemplo 126

5



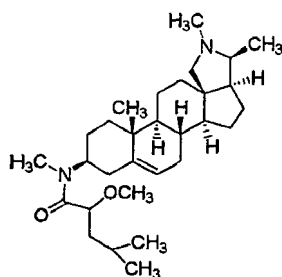
Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a]-alfenantren-9-il)-amida del ácido 2-metoxi-hexanoico

10 Se disolvió ácido 2-hidroxicaproico (152 mg, 1,15 mmol) en 3 ml de THF anhidro. Se añadió hidruro sódico (95%, 61 mg, 2,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió yodometano (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó con agua, se agitó durante 4 horas para hidrolizar el éster metílico y después se ajustó a pH 4 con ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con metanol al 5% en diclorometano, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró para dar el ácido 2-metoxicaproico en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Una mezcla del Compuesto 7B (30 mg, 0,088 mmol), ácido 2-metoxicaproico (20 mg, 0,137 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (34 mg, 0,177 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,177 mmol) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (38 mg, rendimiento del 92%).

25 ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,88-2,75 (m, 37 H) 2,87 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,99 (m, 2 H) 4,40 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H)
MS: (M+H)⁺ = 471

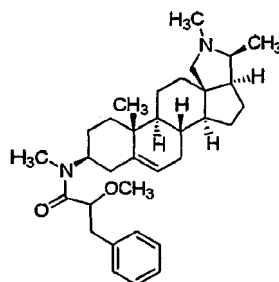
Ejemplo 127



30 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a]-alfenantren-9-il)-amida del ácido 2-Metoxi-4-metil-pentanoico

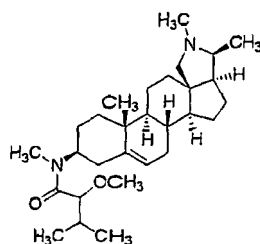
35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 126, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-hidroxicaproico por ácido 2-hidroxi-isocaproico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,91-2,60 (m, 37 H) 2,86 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 3,32 (d, J = 5,43 Hz, 3 H) 3,91 (m, 1 H) 4,06 (dd, J = 9,32, 4,24 Hz, 1 H) 4,40 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 471.

Ejemplo 128

5 2-Metoxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida

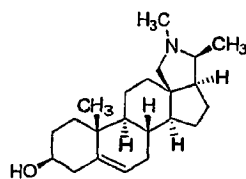
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 126, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-hidroxicaproico por ácido L-3-fenil-láctico. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (m, 3 H) 1,04 (d, J = 6,24 Hz, 3 H) 1,10-2,60 (m, 18 H) 2,72 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,02 (m, 6 H) 3,31 (d, J = 3,43 Hz, 3 H) 3,61 (m, 1 H) 4,29 (m, 1 H) 4,40 (m, 1 H) 5,35 (m, 1 H) 7,24 (m, 5 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 505$.

Ejemplo 129

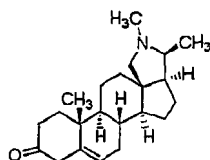
15 2-Metoxi-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 126, con la excepción de que se sustituyó ácido 2-hidroxicaproico por ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,89-2,65 (m, 35 H) 2,88 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,64 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,42 (m, 1 H) 5,36 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 457$.

Ejemplo 130

25 130A. 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentalenon,6a-a]fenantren-9-ol

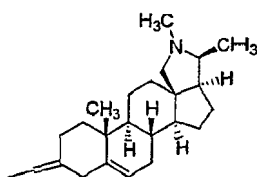
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Hora y Cerny; Collect. Czech. Chem. Commun., 26, 1961, 2217 y Labler *et al.*; y Collect. Czech. Chem. Commun., 28, 1963, 2015. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-1,50 (m, 12 H) 1,50-2,00 (m, 10 H) 2,07 (m, 1 H) 2,26 (m, 5 H) 2,45 (m, 1 H) 3,05 (m, 1 H) 3,52 (m, 1 H) 5,34 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 330$



130B. 2,3,11a-Trimetil-1,2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-ona

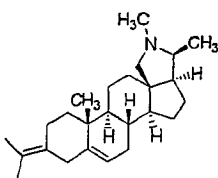
Una mezcla del Compuesto 130A (200 mg, 0,607 mmol), peryodinano de Dess-Martin (386 mg, 0,91 mmol) y diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La reacción se interrumpió con tiosulfato sódico al 10% y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano, para dar el producto deseado (156 mg, rendimiento del 83%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,13 (s, 3H) 1,20-2,80 (m, 23 H) 2,73 (s, 3 H) 3,26 (m, 2 H) 3,88 (m, 1 H) 5,35 (m, 1 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 328$

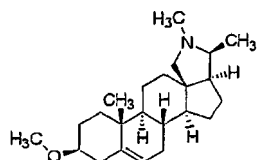
130C. 9-Etiliden-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantreno

Se añadió gota a gota t-butoxido potásico (1,0 M en THF, 0,3 ml, 0,30 mmol) a una solución agitada de bromuro de etiltripenilfosfonio (156 mg, 0,42 mmol) en 2 ml de tolueno anhidro. Se obtuvo una suspensión de color naranja brillante y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El Compuesto 130B (25 mg, 0,076 mmol) en 1 ml de THF se añadió a la suspensión anterior y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano para dar el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (12 mg, rendimiento del 46%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): 5 0,80-2,60 (m, 34 H) 2,98 (m, 1 H) 5,23 (m, 1 H) 5,71 (m, 1 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 340$

Ejemplo 1319-Isopropiliden-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantreno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 130C, con la excepción de que se sustituyó bromuro de etiltripenilfosfonio por yoduro de isopropiltripenilfosfonio; MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 354$.

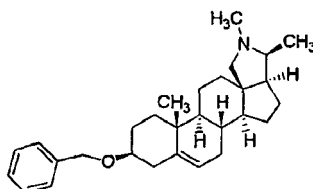
Ejemplos de Referencia 1329-Metoxi-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantreno

El Compuesto 130A (30 mg, 0,091 mmol) se disolvió en 1,5 ml de DMF anhidra. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 6 mg, 0,137 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir yodometano (39 mg, 0,274 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano para dar el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de

silíce eluyendo con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (12 mg, rendimiento del 38%).

5 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,01-2,25 (m, 26,3 H) 2,38 (m, 2 H) 3,05 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 5,37 (m, 1 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 344$

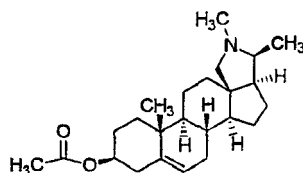
Ejemplo 133



10 9-Benciloxi-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantreno

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo de Referencia 132, con la excepción de que se sustituyó yodometano por bromuro de bencilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ ppm 0,96 (s, 3 H) 1,04 (d, 3 H) 1,06-2,00 (m, 18 H) 2,08 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,36 (m, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,28 (m, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 5,36 (m, 1 H) 7,25 (m, 2 H) 7,34 (m, 3 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 420$.

Ejemplo 134

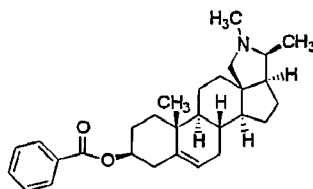


20 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido acético

25 El Compuesto 130A (15 mg, 0,045 mmol) se disolvió en 1 ml de diclorometano anhidro. Se añadió trietilamina (32 μl , 0,228 mmol) seguido de cloruro de acetilo (6,5 μl , 0,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (23 mg, rendimiento del 68%).

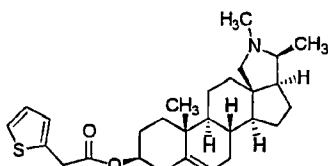
30 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3 H) 1,03-1,90 (m, 23 H) 2,04 (s, 3 H) 2,20-2,35 (m, 5 H) 2,98 (m, 1 H) 4,59 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 372$

Ejemplo 135



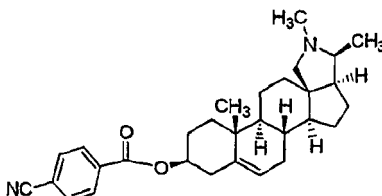
35 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno [1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de benzoílo. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 434$.

Ejemplo 136

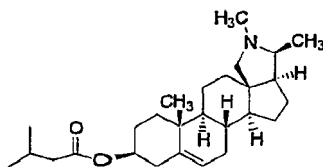
5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[16a-a]fenantren-9-il éster del ácido tioen-2-il-acético

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 2-tienoacetilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,90 (s, 3 H) 0,96 (d, J = 3,73 Hz, 3 H) 1,00-2,40 (m, 27 H) 3,00 (m, 1 H) 4,66 (m, 1H) 5,37 (m, 1 H) 6,94 (m, 2 H) 7,21 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 454.

Ejemplo 137

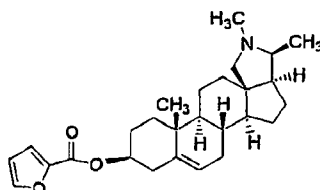
15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13hexadecahidro-1H-2-aza-pen-taleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 4-ciano-benzoico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-cianobenzoilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1,01 (s, 3 H) 1,04-2,30 (m, 25 H) 2,47 (d, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 4,87 (m, 1 H) 5,44 (m, 1 H) 7,74 (m, 2 H) 8,14 (m, 2 H); MS: (M+H)⁺ = 459.

Ejemplo 138

25 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 3-metil-butírico

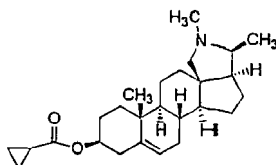
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de isovalerilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (d, 9 H) 1,00-2,35 (m, 31 H) 3,00 (m, 1 H) 4,62 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 414.

Ejemplo 139

35 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster ácido furan-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 2-furoilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,00 (s, 3 H) 1,05-2,35 (m, 25 H) 2,45 (d, $J = 7,46$ Hz, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 4,84 (m, 1 H) 5,42 (m, 1 H) 6,50 (dd, $J = 3,39, 1,70$ Hz, 1 H) 7,17 (d, $J = 4,41$ Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 424$.

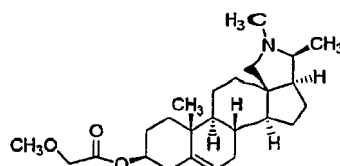
5

Ejemplo 140

10 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de ciclopropanocarbonilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,82-2,38 (m, 36 H) 3,01 (m, 1 H) 4,61 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 398$

15

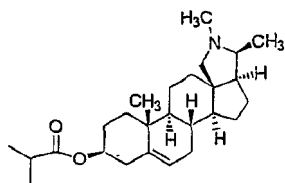
Ejemplo 141

20

2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metoxi-acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de metoxiacetilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3 H) 1,00-2,30 (m, 25 H) 2,35 (d, $J = 7,46$ Hz, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 4,01 (s, 2 H) 4,71 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 402$.

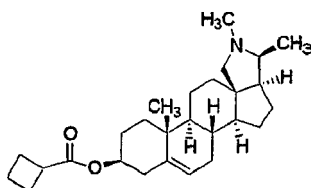
25



30 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido isobutírico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de isobutirilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,97 (s, 3 H) 1,15 (d, $J = 7,12$ Hz, 6 H) 1,00-2,30 (m, 26 H) 2,32 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 4,63 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 400$.

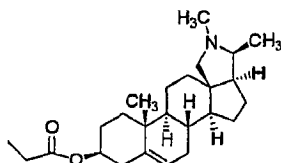
35

Ejemplo 143

40 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido ciclobutanocarboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de ciclobutanocarbonilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3 H) 1,00-2,35 (m, 35 H) 3,10 (m, 1 H) 4,61 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 412$.

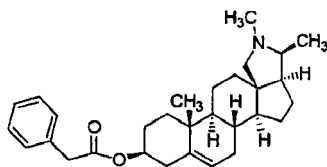
5

Ejemplo 144

10 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno [1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido propiónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro propionilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3 H) 1,08-2,38 (m, 33 H) 3,59 (m, 1 H) 4,61 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 386$.

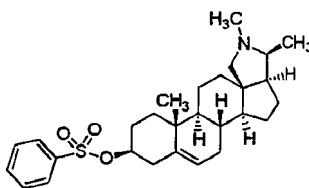
15

Ejemplo 145

20 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno [1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido fenil-acético

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de fenilacetilo. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 448$.

25

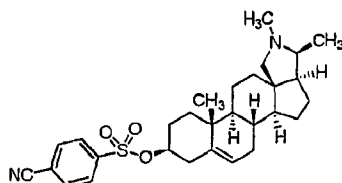
Ejemplo 146

30 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno [1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido benzenosulfónico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de benzenosulfonilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,92 (m, 3 H) 1,05-2,50 (m, 28 H) 2,94 (m, 1 H) 4,37 (m, 1 H) 5,31 (m, 1 H) 7,54 (m, 2 H) 7,63 (m, 1 H) 7,92 (m, 2 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 470$.

35

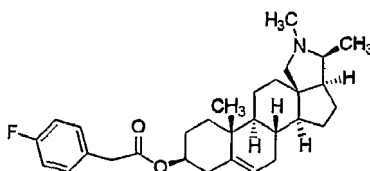
Ejemplo 147



- 5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 4-ciano-bencenosulfónico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 134, con la excepción de que se sustituyó cloruro de acetilo por cloruro de 4-cianobencenosulfonilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,92 (m, 3 H) 1,05-2,50 (m, 28 H) 2,94 (m, 1 H) 4,37 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H) 7,85 (m, 2 H) 8,02 (m, 2 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 495$.

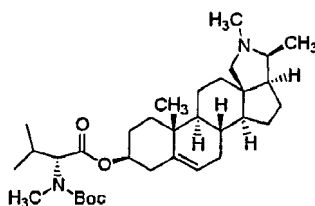
Ejemplo 148



- 15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a, 11b, 12,13-hexadecahidro-1H- 2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido (4-fluoro-fenil)-acético

20 Una mezcla del Compuesto 130A (20 mg, 0,06 mmol), ácido 4-fluorofenilacético (14 mg, 0,09 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (25 mg, 0,12 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (2 mg, 0,016 mmol) y THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con hidróxido de amonio al 0,2% y metanol al 2% en diclorometano para dar el producto deseado en bruto (25 mg, rendimiento del 87%).

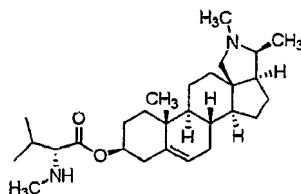
25 ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3H) 1,08-2,38 (m, 27 H) 3,01 (s, 2H) 3,45 (m, 1 H) 4,00 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H) 7,01 (m, 2H) 7,23 (m, 2H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 466$
Ejemplo 149



- 30 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno [1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butírico

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por Boc-N-metil-D-valina. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 543$.

Ejemplo 150

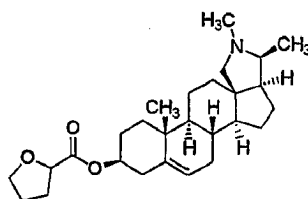


5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6,a]fenantren-9-il éster del ácido 3-metil-2-metilamino-butírico

El Compuesto 149 (10 mg, 0,018 mmol) se agitó con una 1:1 mezcla de TFA y diclorometano (1 ml) durante 2. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo dos veces y se secó a alto vacío para dar el producto deseado. MS: $(M+H)^+ = 443$

10

Ejemplo 151

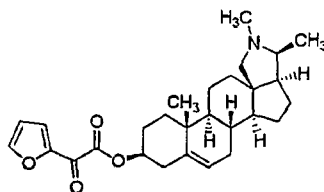


15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido tetrahidro-2-furoico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3 H) 1,00-2,60 (m, 30 H) 3,01 (s, 3 H) 3,95 (m, 2 H) 4,42 (m, 1 H) 4,67 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(M+H)^+ = 427$.

20

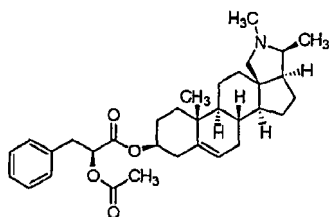
Ejemplo 152



25 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-il-oxo-acético

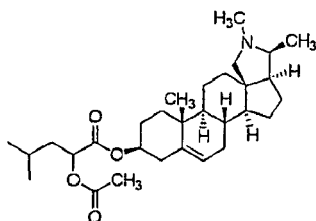
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por 2-oxo-2-furanilacético. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,00 (s, 3 H) 1,05-2,60 (m, 26 H) 3,02 (s, 3 H) 4,87 (m, 1 H) 5,43 (m, 1 H) 6,62 (dd, $J = 3,73, 1,70$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J = 3,05$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H); MS: $(M+H)^+ = 452$.

30

Ejemplo 153

5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-3-fenil-propiónico

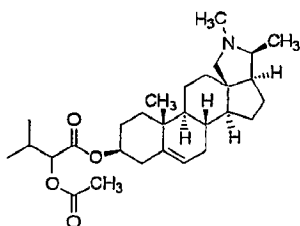
10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido L-2-acetoxi-3-fenilpropiónico y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,96 (s, 3 H) 1,08-2,40 (m, 29 H) 2,09 (s, 3 H) 3,11 (m, 2 H) 4,62 (m, 1 H) 5,15 (dd, $J = 8,14, 5,09$ Hz, 1 H) 5,36 (m, 1 H) 7,29 (m, 5 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 520$, $(\text{M}^+\text{NH}_4)^+ = 537$.

Ejemplo 154

15 2-Acetoxi-4-metil-pentanoicoacid2,3,11a-trimetil-2,3,3a,5,5a,5b,6,5,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 4-fluorofenilacético

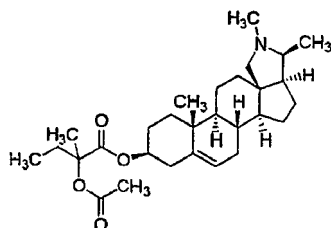
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-acetoxiisocaproico y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,95 (m, 9 H) 1,00-2,00 (m, 28 H) 2,13 (s, 3 H) 2,33 (m, 3 H) 2,78 (m, 1 H) 4,64 (m, 1 H) 4,96 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 486$.

25 Ejemplo 155



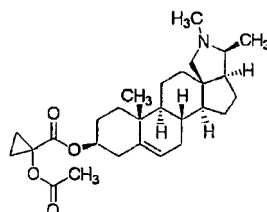
30 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H- 2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-3-metil-butírico

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-acetoxi-3-metilbutírico y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,99 (m, 12 H) 1,10-2,05 (m, 22 H) 2,14 (s, 3 H) 2,26 (m, 5 H) 4,68 (m, 1 H) 4,78 (d, $J = 4,75$ Hz, 1 H) 5,39 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 472$.

Ejemplo 156

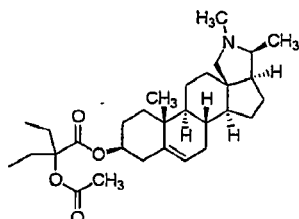
5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-2-metil-butírico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-hidroxi-2-metilbutírico y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,92 (m, 9 H) 1,10-1,95 (m, 26 H) 2,03 (d, 3 H) 2,31 (m, 3 H) 2,52 (m, 2 H) 4,62 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 472$.

Ejemplo 157

15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 1-acetoxi-ciclopropanocarboxílico

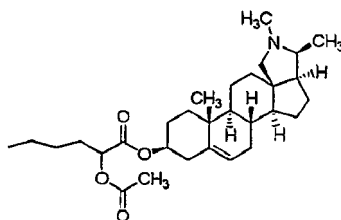
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 1-acetoxi-1-ciclopropanocarboxílico y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,15-1,90 (m, 27 H) 2,10 (s, 3 H) 2,15-2,90 (m, 6 H) 4,61 (m, 1 H) 5,37 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 456$.

Ejemplo 158

25 2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-2-etil-butírico

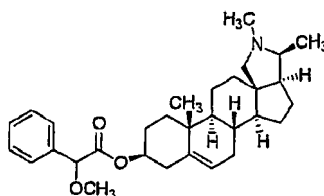
30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-etil-2-acetoxibutírico durante y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,85 (t, J = 7,46 Hz, 6 H) 0,96 (s, 3 H) 1,00-2,00 (m, 27 H) 2,07 (s, 3 H) 2,10-2,35 (m, 6 H) 4,65 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 486$.

35

Ejemplo 159

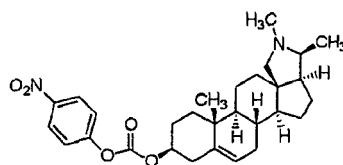
5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-hexanoico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-acetoxicaproico durante y el ácido carboxílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 91. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (m, 9 H) 1,00-2,00 (m, 26 H) 2,13 (s, 3 H) 2,34 (m, 6 H) 4,66 (m, 1 H) 4,93 (t, $J = 6,44$ Hz, 1 H) 5,39 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 503$.

Ejemplo 160

15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metoxi-fenil-acético

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 148, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-fluorofenilacético por ácido 2-metoxifenilacético. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,30 (m, 27 H) 2,33 (d, $J = 7,80$ Hz, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 4,68 (m, 1 H) 5,35 (m, 1 H) 7,36 (m, 3 H) 7,44 (m, 2 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 478$, $(\text{M}^+\text{NH}_4)^+ = 495$.

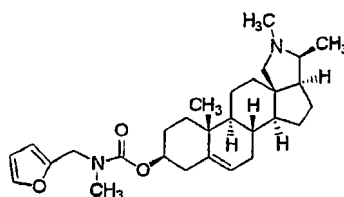
Ejemplo 161

30 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster de 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico

35 Se disolvió el Compuesto 130A (250 mg, 0,76 mmol) en 10 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (170 mg, 0,84 mmol) seguido de *N*-metilmorfolina (125 μl , 1,14 mmol). La mezcla se agitó durante una noche mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. El análisis TLC indicó que la reacción no se había completado. Se añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (309 mg, 1,52 mmol) y *N*-metilmorfolina (250 μl , 2,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se completó la reacción. Se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el carbonato de paranitrofenol (carbonato de PNP, 260 mg, rendimiento del 69%).

40 $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,98 (s, 3 H) 1,05-2,60 (m, 26 H) 2,79 (m, 2 H) 3,69 (m, 1 H) 4,60 (m, 1 H) 5,45 (m, 1 H) 7,39 (m, 2 H) 8,28 (m, 2 H)
MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 495$

Ejemplo 162

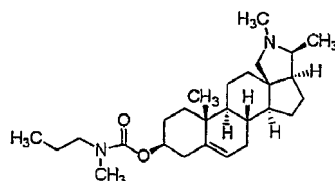


5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-ilmetil-metil-carbámico

10 El Compuesto 161 (25 mg, 0,051 mmol), *N*-metilfulilamina (7 μ l, 0,061 mmol), diclorometano (0,5 ml) y THF (1 ml) se mezclaron y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, que se eluyó con hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano para dar el producto deseado (21 mg, rendimiento del 87%).
MS: (M+H)⁺ = 467

Ejemplo 163

15

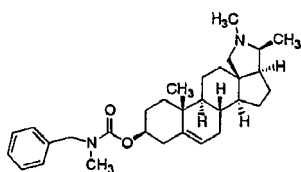


20 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido del metil-propil-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfulilamina por metilpropilamina. MS: (M+H)⁺ = 429.

Ejemplo 164

25

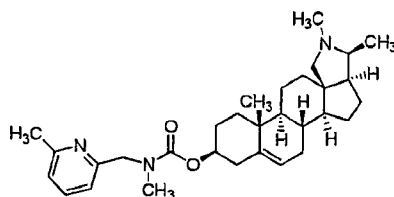


30 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido bencil-metil-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfulilamina por *N*-bencilmetilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3 H) 1,04-2,42 (m, 27H) 2,87 (m, 4 H) 2,95 (m, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 4,57 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 7,29 (m, 5 H); MS: (M+H)⁺ = 477, (M⁺NH₄)⁺ = 494.

35

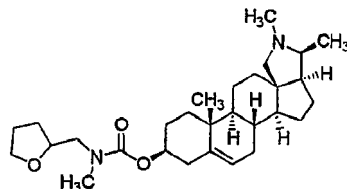
Ejemplo 165



5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a, 4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-carbámico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfurilamina por 6-metil-2-picolil-metilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,91 (s, 3 H) 0,98 (s, 3 H) 1,15-2,45 (m, 26 H) 2,54 (s, 3 H) 2,97 (m, 4 H) 4,56 (m, 2 H) 5,38 (m, 1 H) 7,03 (m, 2 H) 7,55 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 492.

Ejemplo 166

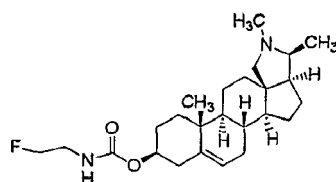


15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfurilamina por *N*- metiltetrahydrofurfurilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3 H) 1,03-2,40 (m, 33 H) 2,97 (s, 3 H) 3,10-3,60 (m, 2 H) 3,79 (m, 2 H) 4,05 (m, 1 H) 4,51 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 471.

Ejemplo 167

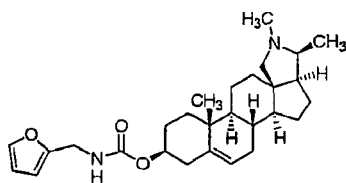
25 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a, 11b,12,13-hexadecahidro-1H- 2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del (2-fluoro-etil)-carbámico



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfurilamina por clorhidrato de 2-fluoroetilamina. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3 H) 1,00-1,95 (m, 38 H) 2,05-2,40 (m, 8 H) 3,43 (m, 1 H) 3,53 (m, 1 H) 4,41 (t, J = 4,75 Hz, 2 H) 4,50 (m, 1 H) 4,57 (t, J = 4,75 Hz, 2 H) 4,93 (m, 1 H) 5,39 (m, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 419, (M⁺NH₄)⁺ = 436.

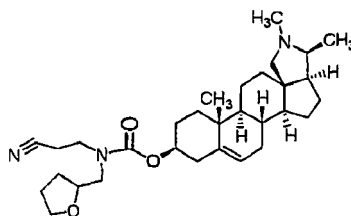
35

Ejemplo 168

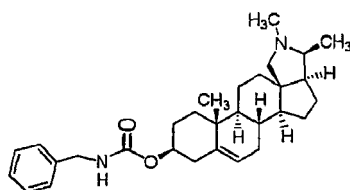
5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-ilmetil-carbámico

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfurylamina por furfurylamina. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-2,40 (m, 28 H) 3,02 (m, 1 H) 4,34 (d, $J = 5,43$ Hz, 2 H) 4,52 (m, 1 H) 4,90 (m, 1H) 5,39 (m, 1 H) 6,22 (d, $J = 2,71$ Hz, 1 H) 6,31 (dd, $J = 3,22, 1,86$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 453$.

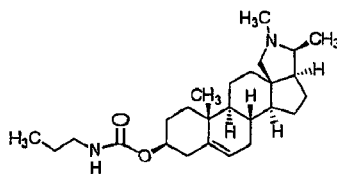
Ejemplo 169

15 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido (2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbámico

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfurylamina por 3-[(tetrahydrofurano-2-ilmetil)amino]propanonitrilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,00-2,40 (m, 34 H) 2,71 (m, 2 H) 3,60 (m, 2 H) 3,73 (m, 2 H) 3,85 (m, 1 H) 4,01 (m, 1 H) 4,54 (m, 1 H) 5,38 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 510$.

25 Ejemplo 17030 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido bencilcarbámico

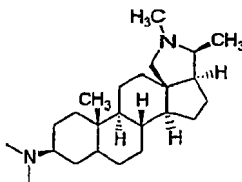
35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfurylamina por bencilamina. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 451$.

Ejemplo 171

- 5 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-yl éster del ácido propil-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 162, con la excepción de que se sustituyó *N*-metilfuliramina por propilamina. MS: $(M+H)^+ = 403$.

10

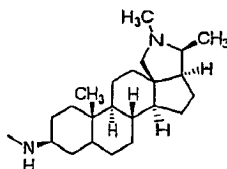
Ejemplo de Referencia 172

- 15 172A. Dimetil-(2,3,11a-trimetil-octadecahidro-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-yl)-amina

Se disolvió conesina (50 mg, 0,14 mmol) en 3 ml de acetato de etilo y se añadió Pd al 10%/C (20 mg) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se hidrogenó en un globo de hidrógeno durante 24 horas. La reacción no se había completado según la TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por gel de sílice columna eluyendo con hidróxido de amonio al 0,3% y 3% metanol en diclorometano para dar el producto deseado (15 mg, rendimiento del 30%).

20

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,74 (s, 3 H) 0,95-2,00 (m, 29 H) 2,32 (s, 3 H) 2,43 (s, 6 H) 3,12 (m, 1 H) MS: $(M+H)^+ = 359$

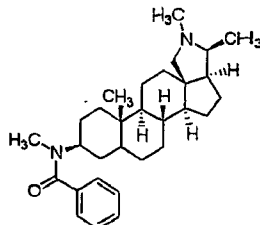


25

- 172B. Metil-(2,3,11a-trimetil-octadecahidro-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-yl)-amina

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 7A y 7B, con la excepción de que se sustituyó conesina por el Compuesto el 172A. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,75 (s, 3 H) 0,90-2,00 (m, 25 H) 2,29 (m, 3 H) 2,51 (s, 3 H) 2,62 (m, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 3,09 (m, 1 H) 4,13 (m, 1 H); $(M+H)^+ = 345$.

30

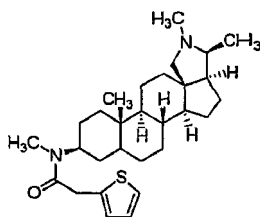


- 172C. N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-octadecahidro-2-aza-pentaleno(1,6a-a]fenantren-9-yl)-benzamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 7C, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 7B por el Compuesto 172B y cloruro de benzoilo por cloruro de acetilo. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 0,75 (s, 3 H) 0,85-2,00 (m, 26 H) 2,21 (m, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,46 (m, 1 H) 7,39 (m, 5 H); $(M+H)^+ = 449$.

35

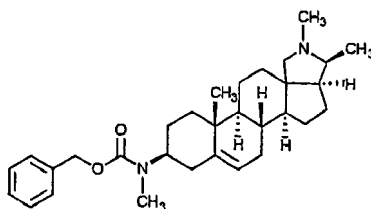
Ejemplo 173



5 N-Metil-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-octadecahidro-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 7C, con la excepción de que se sustituyó el Compuesto 7B por el Compuesto 172B y el cloruro de acetilo por cloruro de 2-tiofenoacetilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,74 (s, 3 H) 0,95-2,40 (m, 27 H) 2,83 (s, 3 H) 2,88 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,69 (m, 1 H) 3,90 (d, $J = 11,53$ Hz, 2 H) 4,49 (m, 1 H) 6,92 (m, 2 H) 7,19 (m, 1 H); $(\text{M}+\text{H})^+ = 469$.

10 Ejemplo 174

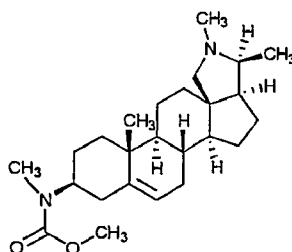


15 Éster bencílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El Compuesto 7B (20 mg, 0,058 mmol) y trietilamina (9-1 μl , 0,064 mmol) se disolvieron en diclorometano (1 ml). Se le añadió cloroformiato de bencilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (18,4 mg, rendimiento del 66,2%).

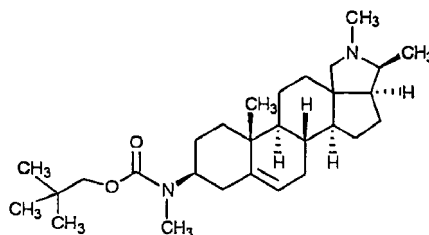
20 ^1H RMN (CDCl_3): δ ppm 0,94 (s, 3 H) 0,98-1,90 (m, 21 H) 2,02 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,43 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,98 (m, 1 H) 3,89 (m, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 5,35 (d, $J = 5,09$ Hz, 1 H) 7,32 (m, 5 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 477$.

25 Ejemplo 175



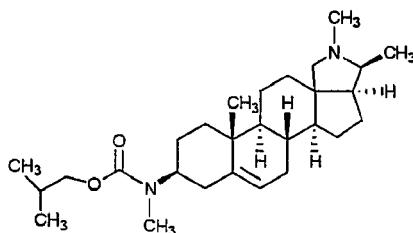
30 Éster metílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de metilo. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 401$.

Ejemplo 176

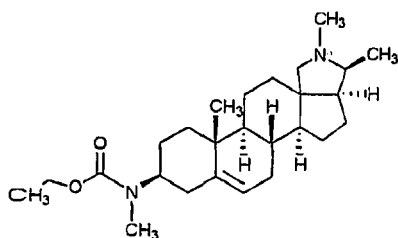
5 2,2-Dimetil-propil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de neopentilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3H) 0,96 (s, 9 H) 0,98-1,70 (m, 17 H) 1,78 (td, 2 H) 1,90 (m, 2 H) 2,05 (td, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,43 (td, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 3,04 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,92 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 5,09 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 457.

Ejemplo 177

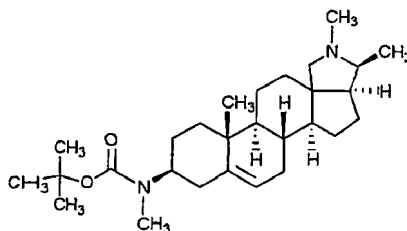
15 Éster isobutílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de isobutilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,94 (d, J = 6,78 Hz, 6 H) 0,95 (s, 3H) 1,01-2,10 (m, 24 H) 2,24 (s, 3 H) 2,42 (m, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,86 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 5,10 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 443.

Ejemplo 178

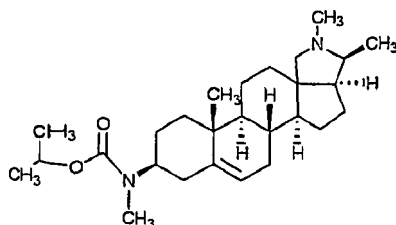
25 Éster etílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de etilo. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3 H) 1,26 (t, J = 7,12 Hz, 3 H) 0,97-1,91 (m, 21 H) 2,02 (m, 2 H) 2,19 (s, 3 H) 2,41 (td, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 3,86 (m, 1 H) 4,13 (c, J = 7,12 Hz, 2 H) 5,36 (d, J = 5,09 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 415.

Ejemplo 179Éster *tert*-butílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

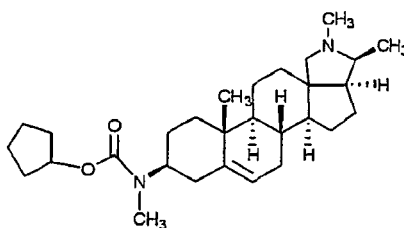
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de *tert*-butilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,94 (s, 3 H) 1,04 (d, J = 6,10 Hz, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 1,54 (s, 3 H) 1,10-1,89 (m, 15 H) 2,02 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,36 (m, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,99 (d, J = 10,51 Hz, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 5,42 Hz, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 443$.

10

Ejemplo 180Éster isopropílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de isopropilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (s, 3 H) 1,24 (d, J = 6,44 Hz, 6 H) 1,79 (m, 23 H) 2,22 (s, 3 H) 2,41 (m, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,88 (m, 1 H) 4,92 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 3,00 Hz, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 429$.

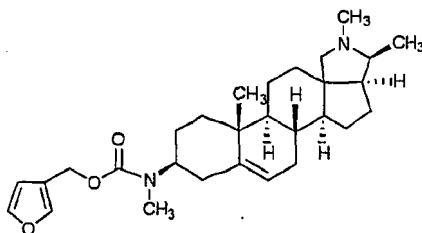
20

Ejemplo 181Ciclopentil éster del ácido metil-12,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 174, con la excepción de que se sustituyó cloroformiato de bencilo por cloroformiato de ciclopentilo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,94 (s, 3 H) 1,54 (m, 29 H) 2,00 (m, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,41 (m, 2 H) 2,79 (s, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 3,81 (m, 1 H) 5,11 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 5,42 Hz, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 455$.

30

Ejemplo 182

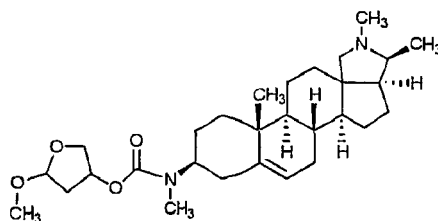


5 Furan-3-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

10 El Compuesto 7B (10 mg, 0,029 mmol), 4-nitro-fenil éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico (2,4 mg, 0,032 mmol) y trietilamina (12,0 μ l, 0,087 mmol) se disolvieron en THF (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (10,1 mg, rendimiento del 74,2%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,94 (s, 3 H) 1,04-2,04 (m, 23 H) 2,24 (s, 3 H) 2,42 (m, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 3,03 (m, 1 H) 3,85 (m, 1 H) 4,99 (s, 2 H) 5,35 (d, J = 5,09 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 7,39 (t, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 467$.

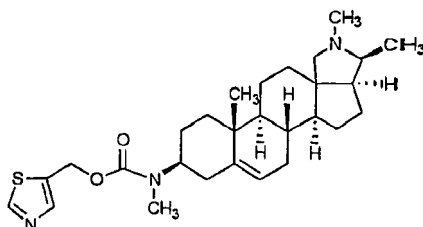
15 Ejemplo 183



20 5-Metoxi-tetrahidrofurano-3-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a] fenantren-9-il)-carbámico

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 182, con la excepción de que se sustituyó 4-nitro-fenil éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico por 4-nitro-fenil éster de 5-metoxi-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (m, 3 H) 0,99-2,04 (m, 25 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 (t, J = 11,53 Hz, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,98 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 3,69 (m, 1 H) 3,93 (d, J = 10,17 Hz, 1 H) 4,03 (dd, J = 10,50, 4,50 Hz, 1 H) 5,17 (dd, J = 4,92, 2,88 Hz, 1 H) 5,28 (m, 1 H) 5,35 (d, J = 5,00 Hz, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 487$.

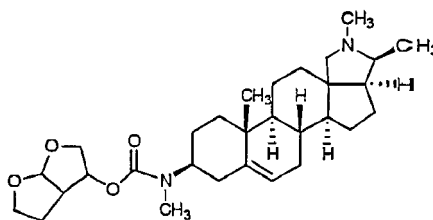
Ejemplo 184



30 Tiazol-5-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 182, con la excepción de que se sustituyó 4-nitro-fenilestertiazol-5-ilmetil éster del ácido por 4-nitro-fenilo éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,94 (s, 3 H) 1,05-2,11 (m, 23 H) 2,22 (s, 3 H) 2,40 (m, 2 H) 2,82 (d, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 5,33 (s, 2 H) 5,35 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,80 (s, 1 H); M S: $(\text{M}+\text{H})^+ = 484$.

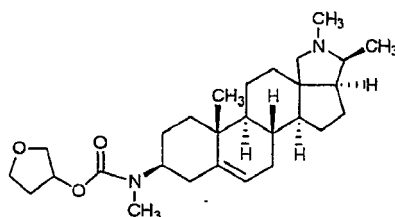
Ejemplo 185



5 Hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 182, con la excepción de que se sustituyó 4-nitro-fenil éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico por 4-nitro-fenilo éster de hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-il éster del ácido carbónico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3 H) 0,99-2,04 (m, 25 H) 2,21 (s, 3 H) 2-43 (m, 2 H) 2,83 (d, 3H) 2,99 (d, J = 9,83 Hz, 1 H) 3,05 (m, 1 H) 3,73 (m, 1 H) 3,81 (dd, J = 9,49, 6,44 Hz, 1 H) 3,90 (m, 1 H) 3,98 (m, 1 H) 4,08 (m, 1 H) 5,19 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 5,37 (d, J = 4,75 Hz, 1 H) 5,73 (d, J = 5,43 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 499.

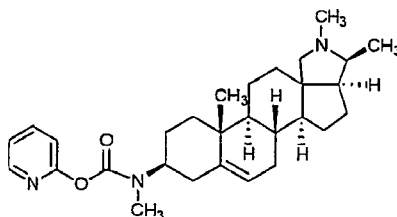
Ejemplo 186



20 Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 182, con la excepción de que se sustituyó 4-nitro-fenilo éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico por tetrahidrofuran-3-il éster de 4-nitro-fenil éster del ácido carbónico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,96 (m, 3 H) 1,01-2,22 (m, 28 H) 2,41 (m, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,70 (m, 1 H) 3,87 (m, 4 H) 5,27 (m, 1 H) 5,36 (d, J = 4,75 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 457.

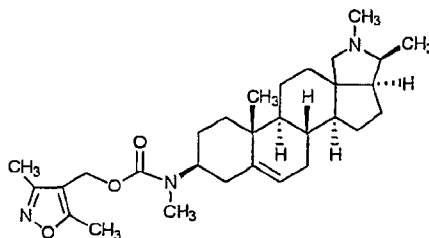
Ejemplo 187



30 Piridin-2-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 182, con la excepción de que se sustituyó 4-nitro-fenilo éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico por dipiridin-2-il éster del ácido carbónico. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,97 (s, 3H) 1,02-2,34 (m, 26 H) 2,53 (m, 2 H) 2,95 (s, 3 H) 3,03 (m, 1 H) 4,02 (m, 1 H) 5,39 (s, 1 H) 7,11 (m, 1 H) 7,17 (dd, J = 7,12, 5,42 Hz, 1 H) 7,75 (m, 1 H) 8,38 (dd, J = 5,09, 1,70 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 464.

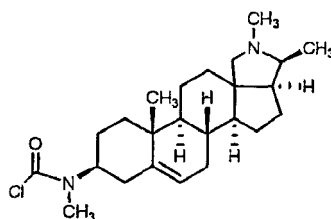
Ejemplo 188



5 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

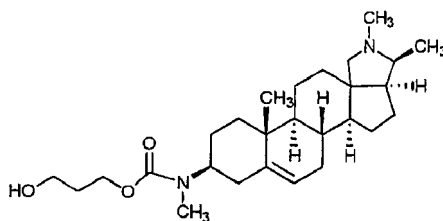
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 182, con la excepción de que se sustituyó 4-nitro-fenil éster de furan-3-ilmetil éster del ácido carbónico por 4-nitro-fenilo éster de 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilmetil éster del ácido carbónico. ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,93 (s, 3 H) 1,00-2,13 (m, 23 H) 2,21 (s, 3H) 2,28 (s, 3 H) 2,37 (m, 2 H) 2,42 (s, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 2,99 (m, 1 H) 3,81 (m, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 5,35 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 496$.

Ejemplo 189



15 189A. Cloruro de ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El Compuesto 7B (125 mg, 0,36 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (150 μl , 1,1 mmol) y fosgeno (20% en tolueno, 0,23 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto deseado (144,6 mg, 97,8%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 477$.

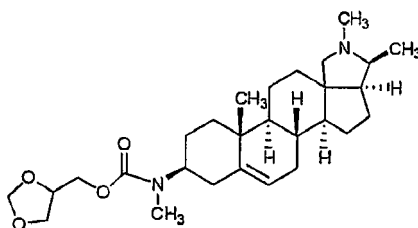


25 189B. 3-Hidroxipropil propil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

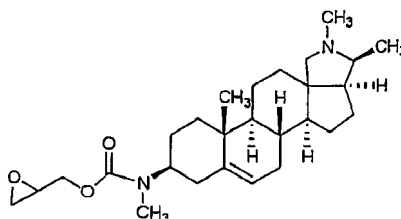
El Compuesto 189A (30 mg, 0,074 mmol) y 1,3-propanodiol (54 μl , 0,061 mmol), se disolvieron en piridina (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Despojada de piridina, la mezcla de reacción en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para dar el producto deseado (7,3 mg, rendimiento del 22,8%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,96 (m, 3 H) 1,04-2,11 (m, 25 H) 2,22 (s, 3 H) 2,42 (m, 2 H) 2,56 (s, 1 H) 2,81 (m, 3 H) 3,00 (m, 1 H) 3,65 (m, 2 H) 3,87 (m, 1 H) 4,28 (t, $J = 5,76$ Hz, 2 H) 5,36 (m, 1 H); MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 445$.

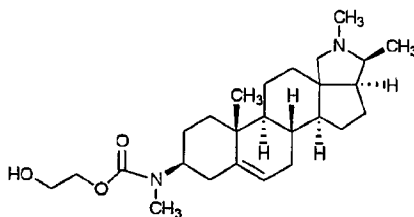
35

Ejemplo 1905 [1,3]Dioxolan-4-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 189B, con la excepción de que se sustituyó 1,3-propanodiol por glicerol formal. MS: (M+H)⁺ = 473.

10 Ejemplo 19115 Oxiranilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 189B, con la excepción de que se sustituyó 1,3-propanodiol por glicidol. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (m, 3 H) 1,13-2,25 (m, 26 H) 2,43 (m, 2 H) 2,64 (dd, J = 4,92, 2,54 Hz, 1 H) 2,84 (m, 3 H) 3,03 (m, 1 H) 3,24 (m, 1 H) 3,68 (m, 1 H) 3,90 (m, 2 H) 4,45 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 5,36 (d, J = 5,09 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 443.

20 Ejemplo 19225 2-Hidroxi-etil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 189B, con la excepción de que se sustituyó 1,3-propanodiol por etilenglicol. ¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3 H) 1,03-2,12 (m, 23 H) 2,21 (s, 3 H) 2,41 (m, 2 H) 2,73 (s a, 1 H) 2,84 (s, 3 H) 2,97 (m, 1 H) 3,83 (d, J = 4,75 Hz, 2 H) 3,94 (m, 1 H) 4,26 (m, 2 H) 5,36 (d, J = 6,00 Hz, 1 H); MS: (M+H)⁺ = 431.

30 Ejemplo 193Determinación de la actividad biológica

35 Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de la presente invención como ligandos de receptores de histamina-3 (ligandos del receptor de H₃), se realizaron los siguientes ensayos de acuerdo con los procedimientos previamente descritos (European Journal of Pharmacology, 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275:598-64 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276:1009-1015 (1996); and Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).

40 En breve, se homogeneizaron córtex de cerebro de rata macho Sprague-Dawley (1g de tejido/ 10 ml de tampón) en

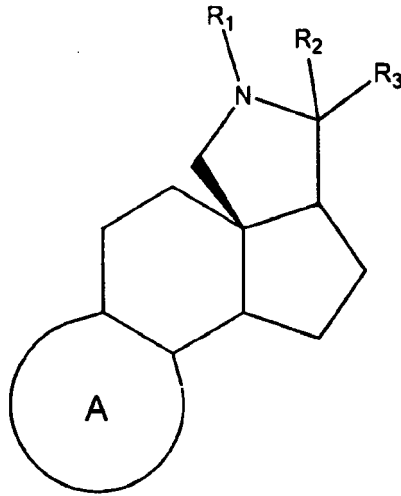
Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM que contenía cóctel inhibidor de proteasa (Calbiochem) usando un politrón ajustado a 20.500 rpm. Después, los homogeneizados se centrifugaron durante 20 minutos a 40.000 xg. El sobrenadante se decantó y los sedimentos se pesaron. El sedimento se resuspendió por homogeneización con politrón en 40 ml de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM con inhibidores de proteasa y se centrifugo durante 20 minutos a 40.000 xg. El sedimento de membrana se resuspendió en 6,25 volúmenes (por peso húmedo en gramos de sedimento) de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM con inhibidores de proteasa y se congelaron alícuotas de manera ultrarrápida en N₂ líquido y se conservaron a -70 °C hasta el uso en ensayos. Las membranas corticales de rata (12 mg de peso húmedo/tubo) se incubaron con (³H)-N- α -metilhistamina (~0,6 nM) con o sin antagonistas del receptor de H₃ en un volumen de incubación total de 0,5 ml de Tris-HCl 50 mM/EDTA 5 mM (pH 7,7). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para proporcionar una solución de 20 mM, se diluyeron en serie y después se añadieron a las mezclas de incubación antes de iniciar el ensayo de incubación por adición de las membranas. Para determinar la unión no específica, se usó tioperamida (3 μ M). Las incubaciones de unión se realizaron durante 30 minutos a 25 °C y concluyeron por adición de 2 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo (pH 7,7) y filtración a través de placas Unifilter sumergidas en polietilenimina al 0,3% (Packard). Estos filtros se lavaron 4 veces más con 2 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo y se secaron durante 1 hora. La radioactividad se midió usando técnicas de recuento por centelleo líquido. Los resultados se analizaron mediante transformación de Hill y los valores de K_i se determinaron usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Los compuestos representativos de la invención se unieron a receptores de histamina-3 con afinidades de unión de aproximadamente 810 nM a aproximadamente 0,12 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unieron a receptores de histamina-3 con afinidades de unión de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 0,12 nM. Los compuestos más preferidos de la presente invención se unieron a receptores de histamina-3 con afinidades de unión de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 0,12 nM.

Los compuestos de la presente invención son ligandos de receptores de histamina-3 que modulan la función del receptor de histamina-3 modificando la actividad del receptor. Estos compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de agonistas de activación de receptores. Estos compuestos también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor de histamina-3 o pueden ser agonistas que activan al receptor.

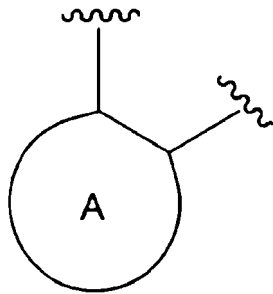
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

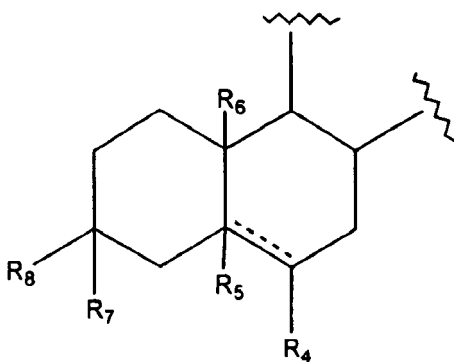


(IA)

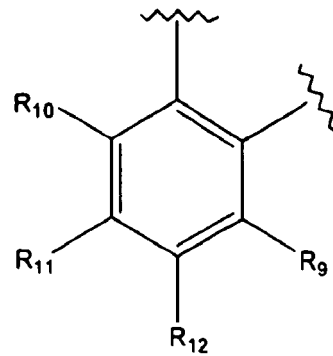
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo, alquilo, fluoroalquilo y cicloalquilo; cada uno de R₂ y R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R₂ y R₃ tomados juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros; El Anillo A de la fórmula:



10 se selecciona entre los siguientes:

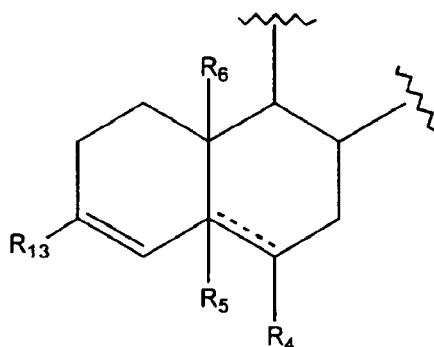


(a)



(b)

y



(c) ;

en las que:

la línea de puntos representa un enlace opcional;

5 cada uno de R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor, con la condición de que R_5 esté presente únicamente cuando el enlace representado por la línea de puntos está ausente;

R_6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;

uno de R_7 y R_8 es hidrógeno; y el otro de R_7 y R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 a) $NR_{18}R_{19}$;
 b) SR_{20} o $O(C=O)N(R_{20})(R_{21})$, y
 c) $NR_{22}(C=O)NR_{26}R_{27}$, $NR_{22}(C=O)CH(NR_{28}R_{29})R_{30}$ o $NR_{22}(C=O)C(OR_{23})R_{30}R_{30b}$; y
 d) $NR_{22}SO_2R_{31}$ o $NR_{22}SO_2N(R_{22})(R_{23})$;
 15 o R_7 y R_8 tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un grupo de la fórmula -
 $C=C(R_a)(R_b)$, en la que cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste
 en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

20 cada uno de R_9 y R_{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, y ciano;

cada uno de R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, heteroarilo, heterociclo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y trifluorometilsulfonilo; o uno de R_{10} y R_{11} o R_{11} y R_{12} tomados junto con los átomos a los que cada uno está unido forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros;

25 R_{13} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;

R_{18} es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 y R_{19} se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o R_{18} y R_{19} en cada aparición se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;

30 cada uno de R_{20} y R_{21} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxilalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo.

R_{22} , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R_{23} , en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

35 cada uno de R_{26} y R_{27} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, con la condición de que R_{26} y R_{27} no sean ambos alquilo, o R_{26} y R_{27} tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR_{23} ;

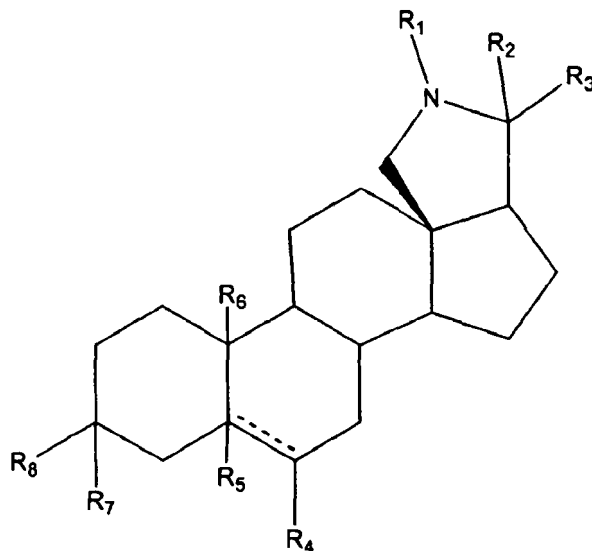
40 cada uno de R_{28} y R_{29} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R_{28} y R_{29} tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR_{23} ;

45 R_{30} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

R_{30b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o cuando R_{30} es alquilo y R_{30b} es alquilo, los grupos alquilo pueden estar unidos entre sí para formar un grupo cicloalquilo C_3 - C_4 ; y

R_{31} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tienen la fórmula:



(II)

en la que:

- 5 la línea de puntos representa un enlace opcional;
 R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo, alquilo, fluoroalquilo y cicloalquilo;
 cada uno de R₂ y R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R₂ y R₃ tomados juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;
 cada uno de R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor, con la
 10 condición de que R₅ esté presente únicamente cuando el enlace representado por la línea de puntos está ausente;
 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;
 uno de R₇ y R₈ es hidrógeno; y el otro de R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 15 a) NR₁₈R₁₉;
 b) SR₂₀ o O(C=O)N(R₂₀)(R₂₁), y
 c) NR₂₂(C=O)NR₂₆R₂₇, NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀ o NR₂₂(C=O)C(OR₂₃)R₃₀R_{30b}; y
 d) NR₂₂SO₂R₃₁ o NR₂₂SO₂N(R₂₂)(R₂₃).
 o R₇ y R₈ tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un grupo de la fórmula -
 20 C=C(R_a)(R_b), en la que cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;
- R₁₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R₁₉ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o R₁₈ y R₁₉
 25 en cada aparición se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;
 cada uno de R₂₀ y R₂₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;
 R₂₂, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
 R₂₃, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;
 30 cada uno de R₂₆ y R₂₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, con la condición de que R₂₆ y R₂₇ no sean ambos alquilo, o R₂₆ y R₂₇ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;
 35 cada uno de R₂₈ y R₂₉, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R₂₈ y R₂₉ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;
 40 R₃₀, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;

R_{30b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o cuando R₃₀ es alquilo y R_{30b} es alquilo, los grupos alquilo pueden estar enlazados entre sí para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₄; y R₃₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo.

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R₇ y R₈ es hidrógeno; y el otro de R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀ y NR₂₂(C=O)C(OR₂₃)R₃₀R_{30b}.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₇ o R₈ es NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀, donde R₂₂ es alquilo, cada uno de R₂₈ y R₂₉ es hidrógeno y R₃₀ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y arilo.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R₂₂ es metilo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 15 8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico;
1-[3-(8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona;
1-[3-(8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona oxima;
20 1-[3-(8-metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona;
N-metil-2-oxo-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido etanosulfónico;
N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida;
25 4-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida;
Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;
30 4-Fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida;
1,1-dimetil-3-metil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-sulfamida;
1,1-diisopropil-3-metil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-urea;
35 1,1,3-trimetil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-urea;
Éster *terc*-butílico del ácido metil-{2-metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil}-carbámico;
40 3,N-dimetil-2-metilamino-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
2-(acetil-metil-amino)-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
45 2-amino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,3a,11a-tetrametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-proplonamida;
2-amino-N-metil-3-tiazol-4-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-proplonamida;
2-amino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
50 2-amino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
2-amino-3-ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
2-amino-N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
55 metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 4-metil-2-metilamino-pentanólico;
Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-3-metil-pentanólico;
60 2-amino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-3-metil-pentanólico;
Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanólico;
65 2-acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-

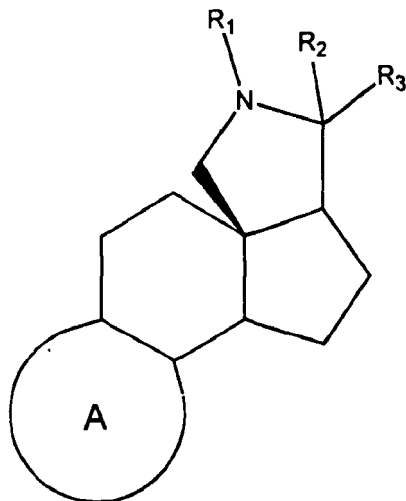
azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 2-acetilamino-3-metil-pentanolcaidmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida;
 2-Acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 5 2-Acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-acetilamino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5, 5a, 5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 10 metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-acetilamino-4-metil-pentanolico;
 2-acetilamino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 15 2-acetilamino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 2-acetilamino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-acetilamino-N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 20 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amidadelácido2-acetilamino-4-metil-pentanolico;
 4-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-benzonitrilo;
 3-[Metil-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-benzonitrilo;
 25 Metiltiazol-2-il-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amina;
 1-{3-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-fenil}-etanona;
 30 1-{4-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-fenil}-etanona;
 1-[Metil-(2,3,11 a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-2-feniletil éster del ácido acético;
 35 2-Hidroxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-2-feniletil éster del ácido acético;
 2-Hidroxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 40 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico;
 2-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil éster del ácido acético;
 45 2-hidroxi-3,N-dimetil-N-(2,3,1a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 1-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil éster del ácido acético;
 50 2-hidroxi-2,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-ciclopropil éster del ácido acético;
 55 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico;
 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-pentil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxihexanoico;
 60 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético;
 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2,2,2-Trifluoro-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-etil éster del ácido acético;
 65 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-

- 1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 (4-Fluoro-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético;
 2-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-
 5 1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 (4-Metoxi-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético;
 2-Hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-
 hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 10 (3,4-Difluoro-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético;
 2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-
 hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 15 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético;
 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético;
 20 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 25 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico;
 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxi-4-metil-pentanoico;
 30 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 35 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-metoxi-hexanoico;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-metoxi-4-metil-pentanoico;
 40 2-Metoxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Metoxi-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 9-Etilideno-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 45 a]fenantreno;
 9-Isopropilideno-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantreno;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido bencenosulfónico;
 50 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido 4-ciano-bencenosulfónico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-ilmetil-metil-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido metil-propil-carbámico;
 55 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido bencil-metil-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a, 4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il éster del ácido metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-carbámico;
 60 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido metil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido (2-fluoro-etil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido furan-2-ilmetil-carbámico;
 65 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-

a]fenantren-9-il éster del ácido (2-ciano-etil)-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido bencilcarbámico; y
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-
 9-il éster del ácido propilcarbámico.

5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar trastornos y afecciones relacionadas con la modulación del receptor 3 de histamina en mamíferos.

10 8. Un compuesto de la fórmula:

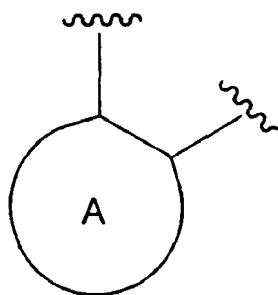


(IB)

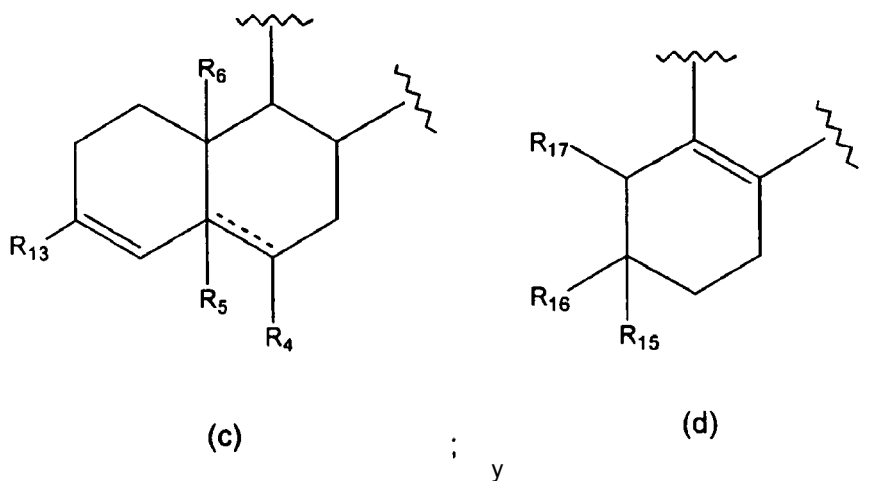
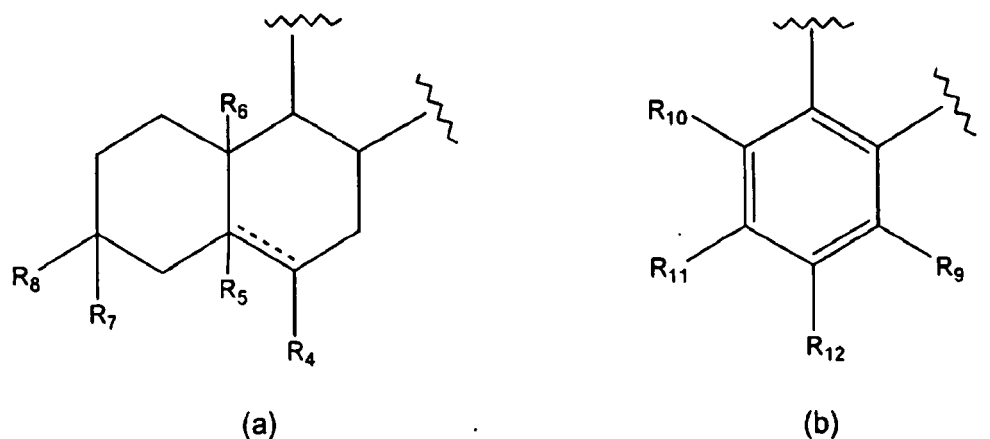
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, acetilo, alquilo, fluoroalquilo y cicloalquilo;
 cada uno de R₂ y R₃ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R₂ y R₃
 tomados juntos forman un anillo de 3 a 6 miembros;
 El Anillo A de la fórmula:

15



se selecciona entre los siguientes:



en los que:

- 5
 la línea de puntos representa un enlace opcional;
 cada uno de R₄ y R₅ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor, con la
 condición de que R₅ esté presente únicamente cuando el enlace representado por la línea de puntos está
 ausente;
 10 R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;
 uno de R₇ y R₈ es hidrógeno; y el otro de R₇ y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 a) NR₁₈R₁₉;
 b) OR₂₀, SR₂₀, O(C=O)OR₂₀, O(C=O)N(R₂₀)(R₂₁), O(C=O)C(R₂₃)(R₂₄)(R_{24b}) o O(C=O)CH(NR₂₈R₂₉) R₂₅; y
 c) NR₂₂(C=O)R₂₅, NR₂₂(C=O)NR₂₆R₂₇, NR₂₂(C=O)CH(NR₂₈R₂₉)R₃₀, N(R₂₂) (C=O)OR₂₀ o NR₂₂(C=O)
 C(OR₂₃)R₃₀R_{30b}; y
 d) NR₂₂SO₂R₃₁ o NR₂₂SO₂N(R₂₂)(R₂₃);
 o R₇ y R₈ tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un grupo de la fórmula -
 C=C(R_a)(R_b), en la que cada uno de R_a y R_b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste
 20 en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

25 cada uno de R₉ y R₁₀ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
 alquilo, y ciano;
 cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, heteroarilo,
 heterociclo, arilo, arilalquilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, arilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y
 trifluorometilsulfonilo; o uno de R₁₀ y R₁₁ o R₁₁ y R₁₂ tomados junto con los átomos a los que cada uno está unido
 forman un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros;
 R₁₃ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo;
 R₁₅ y R₁₆ tomados junto con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros
 30 opcionalmente sustituido con un grupo alquilamino;

R₁₇ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y flúor;
 R₁₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R₁₉ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, o R₁₈ y R₁₉ en cada aparición se toman juntos para formar un heterociclo de 3 a 8 miembros;
 cada uno de R₂₀ y R₂₁, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;
 R₂₂, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
 R₂₃, en cada aparición, se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;
 cada uno de R₂₄ y R_{24b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo y cicloalquilo;
 R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;
 cada uno de R₂₆ y R₂₇, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R₂₆ y R₂₇ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;
 cada uno de R₂₈ y R₂₉, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo, o R₂₈ y R₂₉ tomados con el átomo de carbono al que cada uno está unido forman un anillo de 5 a 6 miembros aromático o no aromático, en el que 0, 1 ó 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂₃;
 R₃₀, en cada aparición, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilcarbonilo, heterociclo y heterocicloalquilo;
 R_{30b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o cuando R₃₀ es alquilo y R_{30b} es alquilo, los grupos alquilo pueden estar enlazados entre sí para formar un grupo cicloalquilo C₃-C₄; y
 R₃₁ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclo y heteroarilo;
 o un compuesto que es 2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11 a, 11 b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido benzoico;
 para su uso en el tratamiento de una afección modulada por los receptores de histamina-3 en un mamífero que comprende administrar dicho compuesto a un mamífero que lo necesite, en el que la afección está relacionada con una función en un mamífero seleccionada del grupo que consiste en procesos relacionados con la memoria y el conocimiento, procesos neurológicos y regulación de azúcar en sangre.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la afección se relaciona con procesos relacionados con la memoria y el conocimiento.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficit cognitivo en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit de aprendizaje, demencia, abuso de fármacos, diabetes de tipo II, depresión, epilepsia, síndrome de resistencia a insulina, alteración del ritmo circadiano, síndrome metabólico, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración anímica y de atención, cinetosis, narcolepsia, obesidad, trastorno obsesivo compulsivo, dolor, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, espasmos, trastornos relacionados con el sueño, síndrome X, síndrome de Tourette, vértigo e insomnio.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido trifluorometanosulfónico;
 1-[3-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona;
 1-[3-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona oxima;
 1-[3-(8-Metil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il)-fenil]-etanona;
 8-Acetil-5,6,6a,7,8,9,10,11-octahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-2-il éster del ácido benzoico;
 1-(2-Benciloxi-5,6,6a,7,10,11-hexahidro-4bH-benzo[4,5]indeno[1,7a-c]pirrol-8-il)-etanona;
 2,2,N-trimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido furan-2-carboxílico;
 4-Fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-

- a]fenantren-9-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-isonicotinamida;
- 5 3-Cloro-4-fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
 2-(4-metoxi-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- 10 2,3,4-trifluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
 4-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
- 15 N-Metil-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 3-Cloro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
- 20 3-Metoxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
 4-Metoxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
- 25 4,N-Dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
 4-Cloro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
- 30 3-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
 4-Bromo-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
- 35 3,N-Dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- 40 2-Metoxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 N-Metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-propionamida;
- 45 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-isopropil-4-metiltiazol-5-carboxílico;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-sec-butil-4-metiltiazol-5-carboxílico;
- 50 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-metil-5-fenil-furan-3-carboxílico;
 N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- 55 N-metil-2-tiofen-3-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 N-metil-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
- 60 2-(3-fluoro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 N-metil-2-oxo-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- 65 2-Indol-1-il-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-Benzo[b]tiofen-3-il-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- N-metil-2-(3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-
 hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- 2-Furan-2-il-N-metil-2-oxo-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- 60 N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
- 3-Furan-2-il-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
- 65 2-(3-Cloro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-(4-Cloro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-

azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-(2-Fluoro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-(4-Fluoro-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 5 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 N-metil-2-o-tolil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido etanosulfónico;
 10 N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida;
 4-Ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 15 a]fenantren-9-il)-amida del ácido tiofeno-2-sulfónico;
 4-Fluoro-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-bencenosulfonamida;
 1,1-Dimetil-3-metil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 20 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-sulfamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido pirrolidina-1-carboxílico;
 1,1-Diisopropil-3-metil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-urea;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 25 a]fenantren-9-il)-amidadel ácido morfolin-4-carboxílico;
 1,1,3-Trimetil-3-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-urea;
 Éster *terc*-butilico del ácido metil-{2-metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-
 30 hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil}-carbámico;
 3,N-Dimetil-2-metilamino-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 2-(Acetil-metil-amino)-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-
 1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 2-Amino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,3a,11a-tetrametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-
 35 2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Amino-N-metil-3-tiazol-4-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Amino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 40 2-Amino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 2-Amino-3-ciano-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Amino-N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 45 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 4-metil-2-metilamino-pentanoico;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-3-metil-pentanoico;
 50 2-Amino-3,N-dimetil-N-(2,3,1a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-3-metil-pentanoico;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 55 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico;
 2-Acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-
 a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-acetilamino-3-metil-pentanoico;
 60 2-Acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Acetilamino-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Acetilamino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-
 65 azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-

- a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-acetilamino-4-metil-pentanoico;
 2-Acetilamino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 2-Acetilamino-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 5 2-Acetilamino-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Acetilamino-N-metil-3-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 10 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-acetilamino-4-metil-pentanoico;
 4-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-benzonitrilo;
 3-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-benzonitrilo;
 15 Metiltiazol-2-il-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amina;
 1-{3-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-fenil}-etanol;
 20 1-{4-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amino]-fenil}-etanol;
 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-2-feniletil éster del ácido acético;
 2-Hidroxil-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 25 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-2-feniletil éster del ácido acético;
 2-Hidroxil-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 30 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxil-4-metil-pentanoico;
 2-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil éster del ácido acético;
 35 2-Hidroxil-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 1-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-propil éster del ácido acético;
 40 2-Hidroxil-2,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-ciclopropil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 1-hidroxilciclopropanocarboxílico;
 45 1-[Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-pentil éster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxil-hexanoico;
 50 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético;
 2-Hidroxil-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2,2,2-Trifluoro-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-etil éster del ácido acético;
 55 3,3,3-Trifluoro-2-hidroxil-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 (4-Fluoro-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético;
 60 2-(4-Fluoro-fenil)-2-hidroxil-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 (4-Metoxil-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético;
 2-Hidroxil-2-(4-metoxil-fenil)-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 65 (3,4-Difluoro-fenil)-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-

- azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-metil éster del ácido acético;
 2-(3,4-Difluoro-fenil)-2-hidroxi-N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético;
 5 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 [Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-fenil-metil éster del ácido acético;
 10 2-Hidroxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butil éster del ácido acético;
 15 2-Hidroxi-4-metil-pentanoicoacidmetil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida;
 3-Metil-1-[metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbamoil]-butiléster del ácido acético;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-hidroxil-metil-pentanoico;
 20 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 2-Metoxi-N-metil-2-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 25 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-metoxi-hexanoico;
 Metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-amida del ácido 2-metoxi-4-metil-pentanoico;
 30 2-Metoxi-N-metil-3-fenil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-propionamida;
 2-Metoxi-3,N-dimetil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-butiramida;
 35 9-Etilideno-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantreno;
 9-Isopropilideno-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantreno;
 9-Benciloxi-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantreno;
 40 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido acético;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido tiofen-2-il-acético;
 45 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 4-ciano-benzoico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 3-metil-butírico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-carboxílico;
 50 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido ciclopropanocarboxílico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metoxi-acético;
 55 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido isobutírico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido ciclobutanocarboxílico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido propiónico;
 60 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido fenil-acético;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido bencenosulfónico;
 65 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 4-ciano-bencenosulfónico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-

- 9-il éster del ácido (4-fluoro-fenil)-acético;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-3-metil-butírico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 3-metil-2-metilamino-butírico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-il-oxo-acético;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-3-fenil-propiónico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-4-metil-pentanoico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-3-metil-butírico;
 2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-2-metil-butírico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 1-acetoxi-ciclopropanocarboxílico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-2-etil-butírico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido 2-acetoxi-hexanoico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metoxi-fenil-acético;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster de 4-nitro-fenilo éster del ácido carbónico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-ilmetil-metil-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metil-propil-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido bencil-metil-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metil-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido metil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido (2-fluoro-etil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido furan-2-ilmetil-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido (2-ciano-etil)-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-carbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido bencilcarbámico;
 2,3,11a-Trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il éster del ácido propil-carbámico;
 N-metil-2-tiofen-2-il-N-(2,3,11a-trimetil-octadecahidro-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
 Éster bencílico del ácido metil-(2,3,1a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Éster metílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 2,2-Dimetil-propil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Isobutil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Éster etílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Éster *terc*-butílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Éster isopropílico del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Ciclopentil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
 Furan-3-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico

- 5-Metoxi-tetrahidro-furan-3-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- Tiazol-5-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- 5 Hexahidro-furo[2,3-b]furan-3-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- Tetrahidro-furan-3-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- 10 Piridin-2-il éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-11H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- 3-Hidroxi-propil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-11H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- 15 [1,3]Dioxolan-4-ilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- Oxiranilmetil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- 20 2-Hidroxi-etil éster del ácido metil-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a, 11b, 12,13-hexadecahidro-1H-2-aza-pentaleno [1,6a-a]fenantren-9-il)-carbámico;
- N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-acetamida;
- N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida;
- 25 9-Metoxi-2,3,11a-trimetil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,8,9,10,11,11a,11b,12,13-hexadecahidro-1H-2-azapentaleno[1,6a-a]fenantreno; y
- N-metil-N-(2,3,11a-trimetil-octadecahidro-2-aza-pentaleno[1,6a-a]fenantren-9-il)-benzamida.