



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 916**

51 Int. Cl.:

C07C 35/21 (2006.01) **C07C 35/32** (2006.01)
C07C 35/52 (2006.01) **C07C 69/03** (2006.01)
C07C 215/42 (2006.01) **C07C 233/18** (2006.01)
C07C 279/08 (2006.01) **C07C 311/04** (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) **C07D 233/56** (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01) **A61K 31/133** (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) **A61K 31/164** (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04727484 .0**

96 Fecha de presentación : **15.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1615866**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Derivados de indeno como agentes farmacéuticos.**

30 Prioridad: **15.04.2003 US 463216 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73 Titular/es: **AQUINOX PHARMACEUTICALS Inc.**
Suite 430-5600 Parkwood Way
Richmond, BC V6V 2M2, CA

72 Inventor/es: **Raymond, Jeffery, R.;**
Han, Kang;
Zhou, Yuanlin;
He, Yuehua;
Noren, Bradley y
Yee, James, Gee, Ken

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 359 916 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

Derivados de indeno como agentes farmacéuticos.

Esta invención se dirige a derivados de indeno, a los métodos de uso de los derivados y a las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

5 La respuesta inflamatoria normal es una respuesta focalizada esencial de un hospedador hacia microorganismos invasores o hacia una lesión tisular que implica a las células del sistema inmunitario. La respuesta inflamatoria permite que el cuerpo reconozca y elimine específicamente un organismo invasor y/o repare una lesión tisular. Los signos clásicos de inflamación incluyen rubor (eritema), tumefacción (edema), dolor y producción incrementada de calor en el lugar de la lesión. Muchos de los cambios agudos en el lugar de la inflamación son atribuibles de manera
10 directa o indirecta al flujo masivo de leucocitos (p.ej., neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos) que es intrínseco a esta respuesta. La infiltración leucocitaria y la acumulación en el tejido da como resultado su activación y la posterior liberación de mediadores inflamatorios tales como LTB₄, prostaglandinas, TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-5, IL-6, histamina, proteasas y especies de oxígeno reactivas, por ejemplo.

15 La inflamación normal es un proceso sumamente regulado que está estrechamente controlado a varios niveles para cada uno de los tipos de células implicadas en la respuesta. Por ejemplo, la expresión de la citocina pro-inflamatoria TNF- α está controlada a nivel de la expresión génica, la traducción, la modificación post-traducciona, y la liberación de la forma madura desde la membrana celular. Las respuestas pro-inflamatorias son contrarrestadas normalmente mediante mecanismos anti-inflamatorios endógenos tales como la generación de IL-10 o IL-4. Una característica de una respuesta inflamatoria normal es que tiene una naturaleza temporal, y va seguida por una fase de resolución que devuelve el estado del tejido a su estado anterior. Se cree que la fase de resolución implica la activación de
20 mecanismos anti-inflamatorios, tales como IL-10, así como la inhibición de los procesos proinflamatorios.

La enfermedad inflamatoria se da cuando se inicia una respuesta inflamatoria que es inadecuada y/o no se resuelve de una manera normal, sino que persiste y da como resultado un estado inflamatorio crónico. La enfermedad puede implicar además una alteración de la respuesta inmunitaria celular que da como resultado el reconocimiento de proteínas del hospedador (antígenos) como proteínas exógenas. Aquí, la respuesta inflamatoria se dirige erróneamente a tejidos del hospedador, y las células efectoras seleccionan como objetivo órganos o tejidos específicos, lo que a menudo da como resultado un daño irreversible. El aspecto de auto-reconocimiento de una enfermedad autoinmunitaria se refleja a menudo por la expansión clonal de subgrupos de células T caracterizadas por un subtipo particular de receptores de células T (TCR) en el estado patológico. A menudo la enfermedad inflamatoria se caracteriza
25 también por un desequilibrio en los niveles de los subgrupos de células T auxiliares (Th) (es decir, células Th1 frente a células Th2). La enfermedad inflamatoria puede ser sistémica (p.ej. lupus) o puede estar localizada en tejidos u órganos particulares (p.ej. asma), y ejerce una enorme carga personal y económica en la sociedad. Los ejemplos de algunas de las enfermedades inflamatorias más habituales y problemáticas son el asma, la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, y dermatitis atópica.

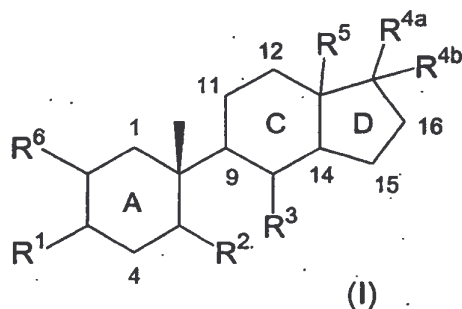
35 Las estrategias terapéuticas dirigidas al tratamiento de las enfermedades inflamatorias pertenecen normalmente a una de dos categorías: (a) la modulación por inhibición de procesos que están activados en el estado patológico o (b) la activación de las rutas anti-inflamatorias en las células o tejidos afectados. La mayoría de los regímenes empleados actualmente en la práctica clínica pertenecen a la primera categoría. Algunos ejemplos de ellos son los corticoesteroides y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs).

40 Se han dilucidado muchos de los procesos tisulares, celulares y bioquímicos que están alterados en las enfermedades inflamatorias, y esto ha permitido el desarrollo de modelos experimentales o ensayos para imitar el estado patológico. Estos ensayos y modelos permiten el cribado y la selección de compuestos con una probabilidad razonable de eficacia terapéutica en la enfermedad inflamatoria relevante. A pesar del uso de estos modelos, todavía no se han descubierto fármacos eficaces para muchas enfermedades inflamatorias. Existe una necesidad significativa de
45 agentes terapéuticos que detengan o inviertan de manera eficaz la progresión de la enfermedad para estados patológicos o patologías tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, esclerosis múltiple, psoriasis, y enfermedad inflamatoria intestinal.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes anti-inflamatorios.

50 Por lo tanto, en un aspecto la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

5 C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$, con tal de que C4 no esté sustituido con dos grupos metilo;

C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8N(R^7)_2$;

R^1 es $-OR^7$ o $-N(R^7)_2$;

10 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_2R^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

15 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

R^8 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

20 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

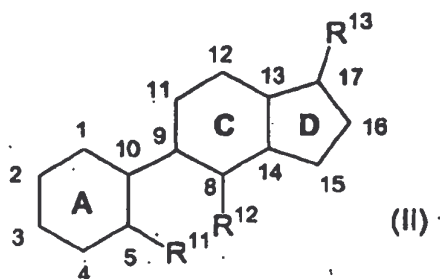
cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

25 cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma aislada o en una mezcla.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (II):



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con:

5 (a) uno de los siguientes: $=O$, $=C(R^{14})_2$, $=C=C(R^{14})_2$, $-[C(R^{14})_2]_n-$ (en el que n es 2 a 6) y $-O-[C(R^{14})_2]_m-O-$ (en el que m es 1 a 6); o

(b) dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: $-R^{14}$, $-OR^{15}$ y $-N(R^{16})_2$;

C3 está sustituido con dos de los siguientes, seleccionados independientemente: $-R^{14}$, $-OR^{15}$ y $-N(R^{16})_2$;

10 C5, C8, C9, C10, C13, C14 y C17 están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno de los siguientes: $-R^{14}$, $-OR^{15}$ y $-N(R^{16})_2$;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $=O$, $-OR^{15}$, $-N(R^{16})_2$ y un resto orgánico C_{1-30} ;

R^{13} es $=C(R^{14})_2$, o $=C=C(R^{14})_2$;

15 cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y resto orgánico C_{1-30} , en los que dos grupos R^{14} geminales pueden formar juntos un anillo con el carbono al que están unidos;

20 cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector de oxígeno de forma que $-OR^{16}$ es un grupo hidroxil protegido, un iniciador de grupo saliente de forma que $-OR^{15}$ es un grupo saliente y un resto orgánico C_{1-30} que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre, en el que los grupos $-OR^{15}$ vecinos junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege los grupos hidroxil vecinos, y en el que los grupos $-OR^{15}$ geminales junto con el carbono al que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a un grupo carbonilo;

25 cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^{17}$, oxígeno (para formar un grupo nitro u oxima), y un resto orgánico C_{1-30} que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre, o

dos grupos R^{18} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y

cada R^{17} se selecciona independientemente de hidrógeno y un hidrocarbilo C_{1-30} ;

en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros;

30 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma aislada o en una mezcla;

con tal de que, sin embargo

(1) C4 no puede estar sustituido con dos grupos metilo

35 (2) cuando C1, C2, C11, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxil, C4 está sustituido con hidrógeno y metilo o con dos hidrógenos, C5 y C9 están cada uno sustituidos con hidrógeno, C8 y C14 están cada uno sustituidos con hidrógeno o están cada uno sustituidos con metilo, C10 y C13 están cada uno sustituidos con metilo, C16 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, R^{11} es $-C(O)H$, y R^{12} es $-C(O)H$, R^{13} no puede ser $C[C(O)OH]CH_2CH_2CHC(CH_3)_2$;

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (II), como se describió anteriormente.

40 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y métodos útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversos estados patológicos. Por ejemplo, en un aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de la inflamación en un mamífero, preferiblemente un ser humano. El método incluye administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Antes de describir la invención con más detalle, se proporcionan ciertas definiciones tal como se usan en la presente memoria con las siguientes definiciones, y también se exponen ciertas convenciones usadas en la presente memoria.

Definición de términos

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen las referencias plurales, a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o más de tales compuestos, mientras "la enzima" incluye una enzima particular así como otros miembros de la familia y equivalentes de los mismos conocidos para los expertos en la técnica. Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique al contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado.
- 10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a siete átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, p.ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), y similares.
- 15 "Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a siete átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, p.ej., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares.
- "Alquino" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de dos a siete átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, p.ej., etinilo, prop-2-inilo, but-2-inilo, pent-2-inilo, penta-1,4-diinilo, y similares.
- 20 "Ariilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático que consiste únicamente en hidrógeno y carbono, y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, en el que el sistema de anillo puede estar parcialmente o completamente saturado. Los grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente de otra manera en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir los radicales ariilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, ariilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ (en el que *t* es 1 a 2), $-R^8-S(O)_pOR^9$ (en el que *p* es 1 a 2), $-R^8-S(O)_tR^9$ (en el que *t* es 0 a 2), y $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ (en el que *p* es 1 a 2) en los que cada R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente en el Sumario de la invención.
- 30 "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_b$ en el que R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales ariilo como se definieron anteriormente, p.ej., bencilo, difenilmetilo y similares. El/los radical(es) ariilo puede(n) estar opcionalmente sustituido(s) como se describió anteriormente.
- "Aralqueno" se refiere a un radical de fórmula $-R_cR_b$ en el que R_c es un radical alqueno como se definió anteriormente y R_b es uno o más radicales ariilo como se definieron anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.
- 35 "Alquileno" y "cadena alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a siete átomos de carbono, p.ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena alquileno puede estar unida al resto de la molécula y al grupo radical por medio de dos carbonos de la cadena.
- 40 "Alquenileno" y "cadena alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de dos a siete átomos de carbono, p.ej., etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares. La cadena alquenileno está unida al resto de la molécula por medio de un enlace simple y al grupo radical por medio de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser por medio de dos carbonos cualesquiera de la cadena.
- 45 "Alquideno" se refiere a un grupo radical de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de uno a siete átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por medio de un enlace doble, p.ej., metileno, etilideno, propilideno, *n*-butilideno, y similares.
- 50 "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decalinilo y similares. A menos que se indique específicamente de otra manera en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" pretende incluir los radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, ariilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ (en el que *t* es 1 a 2), $-R^8-$

$S(O)_pOR^9$ (en el que p es 1 a 2), $-R^8-S(O)_tR^9$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ (en el que p es 1 a 2), en los que cada R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente en el Sumario de la Invención.

5 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_d$ en la que R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_d es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, p.ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares.

10 "Haloalqueno" se refiere a un radical alqueno, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, p.ej., 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo, y similares.

"Haloalquilideno" se refiere a un radical alquilideno, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, p.ej., difluorometileno, diclorometileno, y similares.

15 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o conectados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente en estado cuaternario; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, y tiamorfolinil sulfona. A menos que se indique de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir los radicales heterociclilo como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ (en el que t es 1 a 2), $-R^8-S(O)_pOR^9$ (en el que p es 1 a 2), $-R^8-S(O)_tR^9$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ (en el que p es 1 a 2), en los que cada R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente en el Sumario de la Invención.

20

25

30

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_e$ en la que R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. El radical heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

35 "Heteroarilo" se refiere a un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de esta invención, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o conectados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente en estado cuaternario. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, bencindolilo, benzotriazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxirano, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo. A menos que se indique específicamente de otra manera en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir los radicales heteroarilo como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^8-OR^7$, $-R^8-N(R^7)_2$, $-R^8-C(O)R^7$, $-R^8-C(O)OR^7$, $-R^8-C(O)N(R^7)_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^8-N(R^9)(S(O)_tR^9)$ (en el que t es 1 a 2), $-R^8-S(O)_pOR^9$ (en el que p es 1 a 2), $-R^8-S(O)_tR^9$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^8-S(O)_pN(R^9)_2$ (en el que p es 1 a 2), en los que cada R^7 , R^8 y R^9 son como se definieron anteriormente en el Sumario de la Invención.

40

45

50

55 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_aR_f$ en la que R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. El radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

"Heteroarilalqueno" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_f$ en la que R_b es un radical alqueno como se definió anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. El radical heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente.

5 Tal como se usa en la presente memoria, los compuestos que están "disponibles comercialmente" se pueden obtener de fuentes comerciales habituales que incluyen Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI; que incluye Sigma Chemical y Fluka), la American Tissue Culture Collection (ATCC, Rockville, MD), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park R.U.), Avocado Research (Lancashire R.U.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, R.U.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), EM Industries, Inc. (Hawthorne, NY; Internet), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisher Scientific Co. (Hampton, NH), Fisons Chemicals (Leicestershire R.U.), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall R.U.), Lancaster Synthesis (Windham NH; www.lancaster.co.uk), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Comwall R.U.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Praxair (Vancouver, B.C.), Riedel de Haen AG (Hannover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), Steraloids Inc. (Newport, RI), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

20 Tal como se usa en la presente memoria, las "condiciones adecuadas" para llevar a cabo una etapa sintética se proporcionan explícitamente en la presente memoria o se pueden discernir mediante referencia a publicaciones dirigidas a los métodos usados en la química orgánica sintética. Los libros y tratados de referencia expuestos anteriormente que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención también proporcionarán las condiciones adecuadas para llevar a cabo una etapa sintética según la presente invención.

25 Tal como se usa en la presente memoria, los "métodos conocidos para una persona de experiencia habitual en la técnica" se pueden identificar por medio de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de los reactivos útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención, o que proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2ª Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los reactivos específicos y análogos se pueden identificar también por medio de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como por medio de las bases de datos de Internet (se puede contactar con la American Chemical Society, Washington, D.C., para más detalles). Los productos químicos que se conocen, pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos, pueden ser preparados por entidades de síntesis química por encargo, ya que muchas de las entidades suministradoras de productos químicos habituales (p.ej., las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis por encargo. Una referencia para la preparación y la selección de sales farmacéuticas de la presente invención es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

40 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión resto orgánico C_{1-30} se refiere a una disposición estable de átomos compuesta de al menos uno y no más de alrededor del número de carbonos máximo expuesto en el intervalo, en general no más de alrededor de 30 átomos de carbono, y cualquier número de átomos que no son de carbono.

45 El resto orgánico C_{1-30} puede ser un radical hidrocarbilo saturado o insaturado. Un radical hidrocarbilo saturado se define según la presente invención como cualquier radical compuesto exclusivamente de carbono e hidrógeno, en el que se usan exclusivamente enlaces simples para unir entre sí los átomos de carbono. Así, cualquier disposición estable de átomos de carbono e hidrógeno que tenga al menos un átomo de carbono, se incluye dentro del alcance de un radical hidrocarburo saturado según la invención. A continuación se discutirá cierta terminología específica que se puede usar para referirse a las disposiciones específicas de átomos de carbono.

50 Los átomos de carbono pueden formar un grupo alquilo como se definió en la presente memoria. Los átomos de carbono pueden formar un grupo cicloalquilo como se definió en la presente memoria. Los grupos adicionales dentro del alcance de "cicloalquilo" como se definió en la presente memoria son los grupos policicloalquilo, definidos a continuación.

55 Un grupo policicloalquilo es una disposición de átomos de carbono en la que al menos un átomo de carbono es una parte de al menos dos anillos identificables por separado. El grupo policicloalquilo puede contener una conexión entre dos átomos de carbono, en donde son ejemplos representativos biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[5.2.0]nonilo, triciclo[2.2.1.0]heptilo, norbornilo y pinanilo. El grupo policicloalquilo puede contener uno o más sistemas de anillos fusionados, en donde son ejemplos representativos decalinilo (radical de decalina) y perhidroantraceno. El grupo policicloalquilo puede contener una unión spiro, en la que un único átomo es el único miembro común de dos anillos. Son ejemplos representativos spiro[3.4]octilo, spiro[3.3]heptilo y spiro[4.5]decilo.

Además, el radical hidrocarbilo saturado puede estar compuesto de cualquier combinación de dos o más de los anteriores, es decir, cualquier combinación de grupos alquilo y cicloalquilo. Así, el resto orgánico C₁₋₃₀ puede ser un grupo alquilo (p.ej., metilo) con un sustituyente cicloalquilo (p.ej., ciclohexilo), de forma que el resto orgánico C₁₋₃₀ es un grupo ciclohexilmetilo. Como otro ejemplo, el resto orgánico C₁₋₃₀ puede ser un grupo cicloalquilo (p.ej., ciclooctilo) que tiene dos sustituyentes alquilo (p.ej., un sustituyente metilo y un sustituyente etilo), de forma que el resto orgánico C₁₋₃₀ es un grupo metilciclooctilo. Como ejemplo final, el resto orgánico C₁₋₃₀ puede ser un grupo cicloalquilo con un sustituyente alquilo, en el que el sustituyente alquilo está sustituido con un sustituyente policicloalquilo.

Tal como se indicó anteriormente, el resto orgánico C₁₋₃₀ puede ser un radical hidrocarbilo insaturado. Se define que tal resto orgánico C₁₋₃₀ tiene una disposición de carbonos como se expuso anteriormente para los radicales hidrocarbilo saturados, con la característica adicional de que al menos un enlace entre dos átomos de carbono cualesquiera es distinto de un enlace simple. Un grupo alquilo que contiene al menos un único enlace doble se denomina en la presente memoria grupo alqueno. Un grupo alquilo que contiene al menos un enlace triple se denomina en la presente memoria grupo alquino.

De forma similar, el grupo cicloalquilo puede tener uno o más enlaces dobles o triples, y puede estar incluido dentro del alcance de un radical hidrocarbilo insaturado según la invención. Cicloalqueno y cicloalquino son nombres generales dados a grupos que tienen un único anillo basado en carbono con un único enlace doble y triple en el anillo, respectivamente. Los grupos cicloalcadieno son grupos cicloalquilo con dos enlaces dobles contenidos en la estructura del anillo. El enlace doble puede ser exocíclico respecto del anillo, p.ej., un átomo de carbono del anillo puede tener un grupo =CH₂ (es decir, un grupo metilideno) o un homólogo superior unido a él.

Un anillo puede estar insaturado hasta el punto de ser aromático, y todavía estar incluido dentro del alcance de un radical hidrocarbilo insaturado. Así, un grupo arilo como se definió en la presente memoria está incluido dentro del alcance de tales grupos hidrocarbilo. Ya que cualquier combinación de los anteriores también está incluida dentro del alcance de un radical hidrocarbilo insaturado, los grupos aralquilo (el resto orgánico C₁₋₃₀ es un grupo alquilo con al menos un sustituyente arilo, p.ej. bencilo) y alquilarilo (el resto orgánico C₁₋₃₀ es un anillo arilo con al menos un sustituyente alquilo, p.ej., tolilo) están incluidos dentro del alcance del resto orgánico C₁₋₃₀. Los arilos C₆ son un componente preferido de los restos orgánicos de la invención.

También están incluidos dentro del alcance de un resto orgánico C₁₋₃₀ aquellos restos orgánicos que contienen uno o más heteroátomos. Los heteroátomos según la invención son cualquier átomo distinto de carbono e hidrógeno. Una clase preferida de heteroátomos son los átomos que se dan de manera natural (distintos de carbono e hidrógeno). Otra clase preferida son los átomos no metálicos (distintos de carbono e hidrógeno). Otra clase preferida consiste en boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, selenio y halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo, y se prefieren flúor y cloro). Otra clase preferida consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre y halógeno. Otra clase preferida consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El oxígeno es un heteroátomo preferido. El nitrógeno es un heteroátomo preferido.

Por ejemplo, el resto orgánico C₁₋₃₀ puede ser un radical hidrocarbilo como se definió anteriormente, con al menos un sustituyente que contiene al menos un heteroátomo. En otras palabras, el resto orgánico C₁₋₃₀ puede ser un radical hidrocarbilo como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un heteroátomo. Por ejemplo, si el heteroátomo es oxígeno, el sustituyente puede ser un grupo carbonilo, es decir, dos hidrógenos en un único átomo de carbono están sustituidos por un oxígeno, para formar un grupo cetona o aldehído. De manera alternativa, un hidrógeno puede estar sustituido por un átomo de oxígeno, en forma de un hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquilariloxi (en donde alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquilariloxi se pueden denominar en conjunto hidrocarbiloxi), heteroariloxi, -OC(O)R, cetal, acetal, hemicetal, hemiacetal, epoxi y -OSO₃M. El heteroátomo puede ser un halógeno. El heteroátomo puede ser un nitrógeno, en el que el nitrógeno forma parte de un grupo amino (-NH₂, -NHR, -N(R)₂), alquilamido, arilamido, arilalquilamido, alquilarilamido, nitro, -N(R)SO₃M o aminocarbonilamida. El heteroátomo puede ser un azufre, en el que el azufre forma parte de un grupo tiol, tiocarbonilo, -SO₃M sulfonilo, sulfonamida o sulfonhidrazida. El heteroátomo puede ser parte de un sustituyente que contiene carbono tal como formilo, ciano, -C(O)OH, -C(O)OR, -C(O)OM, -C(O)R, -C(O)N(R)₂, carbamato, carbohidrazida y ácido carbohidroxámico.

En los sustituyentes que contienen heteroátomos ejemplares anteriores, R representa la parte restante del resto orgánico C₁₋₃₀ y M representa un protón o un ión metálico. Los iones metálicos preferidos, en combinación con un contraión, forman sales fisiológicamente toleradas. Un metal preferido a partir del cual se puede formar un ión metálico incluye un metal alcalino [por ejemplo, litio (Li), sodio (Na), potasio (K), rubidio (Rb) y cesio (Cs)] un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio (Mg), calcio (Ca) y estroncio (Sr)), o manganeso (Mn), hierro (Fe), zinc (Zn) o plata (Ag). Un metal alcalino o un metal alcalinotérreo son los grupos M preferidos. El sodio, potasio, magnesio y calcio son grupos M preferidos. El sodio y potasio son grupos M preferidos.

Otra clase de restos orgánicos C₁₋₃₀ según la invención son los radicales hidrocarbilo como se definieron anteriormente, en los que al menos un heteroátomo está sustituido por un átomo de carbono en el hidrocarbilo. Un ejemplo de tales restos orgánicos es el heterociclilo definido en la presente memoria. Otro ejemplo de tales restos orgánicos tiene un heteroátomo que conecta (a) el radical al que está unido el resto orgánico y (b) la parte restante del resto orgánico. Los ejemplos incluyen radicales alcoxi, ariloxi, aralcoxi y alquilariloxi, que se pueden denominar en conjunto en la presente memoria radicales o restos hidrocarbiloxi. Así, -OR es un resto orgánico C₁₋₃₀ ejemplar de la

invención (en el que R es la parte restante del resto orgánico C₁₋₃₀). Otro ejemplo es -NHR (en el que R es la parte restante del resto orgánico C₁₋₃₀). Otros ejemplos incluyen -R⁸-OR⁷ y -R⁸-N(R⁷)₂ en los que R⁷ y R⁸ son como se definieron anteriormente en el Sumario de la Invención y R¹⁰ es un enlace o una cadena alquileo o alquencileno lineal o ramificada.

5 Aunque el resto orgánico C₁₋₃₀ puede tener hasta alrededor de 30 átomos de carbono, los restos orgánicos preferidos de la invención tienen menos de 30 átomos de carbono, por ejemplo, hasta alrededor de 25 átomos de carbono, más preferiblemente hasta alrededor de 20 átomos de carbono. El resto orgánico puede tener hasta alrededor de 15 átomos de carbono, o hasta alrededor de 12 ó 10 átomos de carbono. Una categoría preferida de restos orgánicos tiene hasta alrededor de 8 ó 6 átomos de carbono.

10 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos en general se transforman rápidamente *in vivo* para proporcionar el compuesto original de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas en cuanto a la solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se proporciona una discusión sobre profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para persistir durante el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y durante la formulación en un agente terapéutico eficaz.

25 "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrita puede darse o no darse, y que la descripción incluye los casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se da, y los casos en los que no se da. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no, y que la descripción incluye tanto los radicales arilo sustituidos como los radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

30 "Grupo protector de oxígeno" se refiere a un radical que protege y mantiene un grupo hidroxilo durante las reacciones químicas posteriores. Tales grupos incluyen, pero sin limitación, triarilquilsililo o diarilalquilsililo (p.ej., *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, bencilo, y similares. Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con las técnicas habituales, que son muy conocidas para los expertos en la técnica, y como se describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores, especialmente de grupos protectores de oxígeno, se describe con detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 2ª Ed., Wiley-Interscience.

40 "Iniciador de grupo saliente" se refiere a un radical que, junto con el oxígeno al que está unido, forma un grupo saliente que se elimina fácilmente del resto de la molécula tras el ataque por parte del nucleófilo adecuado. El radical hidroxilo no es un buen grupo saliente, y por lo tanto se debe convertir en un grupo que sí sea saliente. Una manera es protonar el radical hidroxilo (para formar un grupo saliente más ácido). Otra manera es convertir el hidroxilo en un éster reactivo, de manera más habitual, en un éster sulfónico. Se usan con frecuencia los grupos de éster sulfónico tosilato, brosilato, nosilato y mesilato. Otros grupos salientes incluyen iones oxonio, percloratos de alquilo, ésteres de amonioalcanosulfonato, fluorosulfonatos de alquilo y los compuestos fluorados triflatos y nonaflatos.

45 "Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente aromatizante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo; agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos como aceptable para el uso en seres humanos o animales domésticos.

50 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto las sales de adición de ácidos como de bases.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-

5 hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

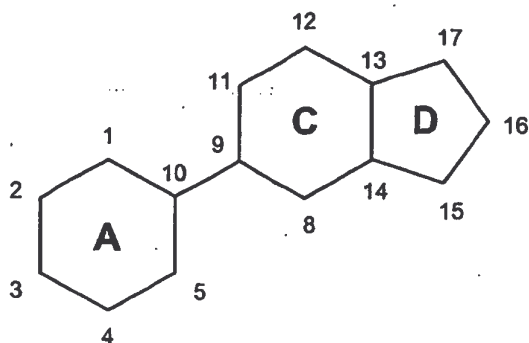
10 "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las aminas sustituidas que se dan de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas especialmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

15 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para llevar a cabo el tratamiento, tal como se define más adelante, de una enfermedad inflamatoria en el mamífero. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, y la edad del mamífero a tratar, pero una persona de experiencia habitual en la técnica puede determinarla de manera rutinaria tomando en consideración su propio conocimiento y esta descripción.

20 "Tratar" o "tratamiento", tal como se usa en la presente memoria, cubre el tratamiento de la enfermedad o la afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o el trastorno de interés, e incluye:

- (i) prevenir que se dé la enfermedad o la afección en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está pre-dispuesto a la afección, pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o la afección, es decir, detener su desarrollo; o
- (iii) aliviar la enfermedad o la afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o la afección.

35 Los compuestos de la invención tienen un núcleo central de tres anillos, denominados en la presente memoria A, C, y D tal como se muestra a continuación:



Los carbonos del núcleo central se numeran tal como se muestra más arriba. Para los fines de la presente memoria, el carbono de la posición 1 del núcleo central se indica en la presente memoria como C1, y así sucesivamente.

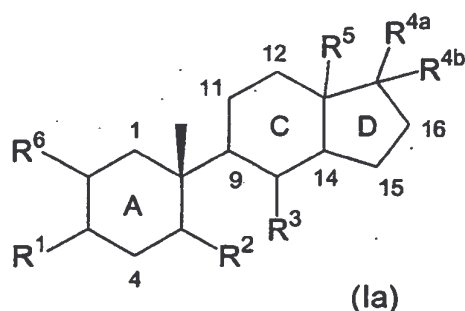
40 En los compuestos de la invención, a menos que se indique de otra manera, cada uno de los anillos A, C, y D están completamente saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados independientemente. Es decir, los hidrógenos unidos a cualquiera de los carbonos de las posiciones 1-5 y 8-17 se pueden omitir para permitir la insaturación en los anillos A, C y/o D. Por ejemplo, cuando se indica que los carbonos de los números 5, 8, 9, 10, 13 y 14 están sustituidos con un hidrógeno, y también se indica que cada uno de los anillos A, C y D están completamente saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados independientemente, entonces se puede omitir uno

45

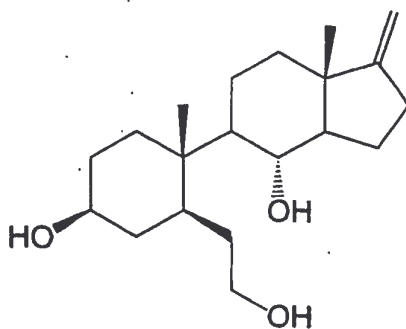
o más de los hidrógenos unidos a los carbonos en los números 5, 8, 9 y 14 para permitir la insaturación en el átomo de carbono.

Los compuestos de la invención, o su sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos, y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en cuanto a la estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- se pueden preparar mediante el uso de sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver mediante el uso de técnicas convencionales, tales como HPLC en fase inversa. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique de otra manera, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z. De forma similar, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautómeras.

La nomenclatura usada en la presente memoria para los compuestos de la invención es una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. en la que los compuestos se nombran en la presente memoria como derivados del resto indeno. La numeración de localización de los diversos sustituyentes del anillo de indeno en los nombres de los compuestos de la invención se basa en el sistema de numeración de localización habitual para los anillos de indeno. Además, la configuración de los sustituyentes se indica en los nombres de los compuestos mediante una "α" si el sustituyente está por debajo del plano del anillo de indeno, y mediante una "β" si el sustituyente está por encima del plano del anillo de indeno. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) que muestra la numeración de los carbonos:



en la que C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos hidrógenos; C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno; R¹ es β-hidroxi; R² es β-(2-hidroxietil); R³ es α-hidroxi; R^{4a} y R^{4b} forman juntos metileno; R⁵ es β-metilo; y R⁶ es hidrógeno, es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se nombra en la presente memoria 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-hidroxietil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7α-metil-1-metile-noctahidroindeno.

Los compuestos de la invención pueden existir, y generalmente existen, en forma de sólidos, que incluyen sólidos cristalinos que se pueden cristalizar a partir de disolventes habituales tales como etanol, *N,N*-dimetilformamida, agua, o similares, o mezclas de los mismos. El proceso de cristalización puede proporcionar, dependiendo de las condiciones de cristalización, diversas estructuras polimórficas. En general, una forma polimórfica más estable termodinámicamente es ventajosa para la fabricación a escala comercial de un compuesto esteroide de la invención, y es una forma preferida del compuesto.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende uno o más compuestos de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. De

manera alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, que incluye un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un solvato auténtico, aunque en otros casos el compuesto de la invención puede retener simplemente de manera

5

Tal como se usa en la presente memoria, un "solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a un solvato que retiene la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos biológicamente activos de la invención. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, EtOAc, ácido acético, y etanolamina. Los expertos en la técnica deberían apreciar que las formas solvatadas son equivalentes a las formas sin solvatar, y pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Sykes, P. A., *Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 6ª Ed (1986, John Wiley & Sons, N.Y.) es una referencia ejemplar que describe los solvatos.

10

B. Composiciones Farmacéuticas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica o veterinaria (en adelante denominada colectivamente composición farmacéutica) que contiene un compuesto de la invención como se describió anteriormente, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que contiene una cantidad eficaz de un compuesto como se describió anteriormente, asociada con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma que permita que la composición se administre a un paciente. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de un sólido, líquido o gas (aerosol). Las vías de administración típicas incluyen, sin limitación, la vía oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, ocular e intranasal. El término parenteral, tal como se usa en la presente memoria, incluye las inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, la inyección intraesternal o las técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un paciente toman la forma de una o más unidades de dosis, en las que, por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosis única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una diversidad de unidades de dosis.

20

25

Los materiales usados en la preparación de las composiciones farmacéuticas deberían ser farmacéuticamente puros y atóxicos en las cantidades usadas. Será evidente para las personas de experiencia habitual en la técnica que la dosis óptima de el/los ingrediente(s) activo(s) en la composición farmacéutica dependerá de una diversidad de factores. Los factores relevantes incluyen, sin limitación, el tipo de sujeto (p.ej., ser humano), la forma particular del ingrediente activo, la manera de administración y la composición empleada.

30

En general, la composición farmacéutica incluye un (en el que "un" y "uno" se refiere en la presente memoria, y a lo largo de esta memoria descriptiva, a uno o más) compuesto activo de la invención como se describe en la presente memoria, mezclado con uno o más vehículos. El/los vehículo(s) puede(n) ser particulado(s), de forma que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimidos o polvos. El/los vehículo(s) puede(n) ser líquido(s), y las composiciones pueden ser, por ejemplo, un jarabe oral o un líquido inyectable. Además, el/los vehículo(s) puede(n) ser gaseoso(s), para proporcionar una composición en aerosol útil, p.ej., para la administración mediante inhalación.

35

Cuando se destina a la administración oral, la composición está preferiblemente en forma sólida o líquida, en las que las formas semi-sólidas, semi-líquidas, en suspensión y en gel están incluidas dentro de las formas consideradas en la presente memoria como sólidas o líquidas.

40

Como composición sólida para la administración oral, la composición se puede formular en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o una forma similar. Tal composición sólida contendrá generalmente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, puede haber presente uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido alginico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato magnésico o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina, un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja, y un agente colorante.

45

50

Cuando la composición está en forma de una cápsula, p.ej., una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales de los tipos anteriores, un vehículo líquido tal como polietilenglicol, ciclodextrina o un ácido graso.

La composición puede estar en forma de un líquido, p.ej., un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para la administración mediante inyección, por ejemplo. Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada mediante inyección, se puede incluir uno o más de un tensoactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

55

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico, aceites fijos tales como mono- o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, ciclodextrina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral se puede envasar en ampollas, jeringas desechables o viales para dosis múltiples fabricados de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición líquida destinada a la administración parenteral u oral debería contener una cantidad de un compuesto de la invención de forma que se obtenga una dosis adecuada. Generalmente, esta cantidad es de al menos un 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se destina a la administración oral, esta cantidad se puede variar para que se halle entre un 0,1% y alrededor de un 80% del peso de la composición. Las composiciones orales preferidas contienen entre alrededor de un 4% y alrededor de un 50% del compuesto activo de la invención. Las composiciones y las preparaciones preferidas según la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosis parenteral contenga entre un 0,01% a un 2% en peso de compuesto activo.

La composición farmacéutica se puede destinar a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender de manera adecuada una disolución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de lo siguiente: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Puede haber presentes agentes espesantes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la fórmula de la invención de alrededor de un 0,01% a alrededor de un 10% p/v (peso por unidad de volumen).

La composición se puede destinar a la administración rectal, en forma, p.ej., de un supositorio que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para la administración rectal puede contener una base oleaginosa tal como un excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosis sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de revestimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de revestimiento en general son inertes, y se pueden seleccionar, por ejemplo, de azúcar, shellac, y otros agentes de revestimiento entérico. De manera alternativa, los ingredientes activos se pueden encerrar en una cápsula de gelatina.

La composición en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une a el/los componente(s) activo(s), y que por lo tanto ayuda en la administración de los componentes activos. Los agentes adecuados que pueden actuar con esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la presente invención puede consistir en unidades de dosis gaseosas, p.ej., puede estar en forma de un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una diversidad de sistemas que varían desde los de naturaleza coloidal hasta los sistemas que consisten en recipientes presurizados. La administración puede ser mediante un gas licuado o comprimido, o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden administrar en sistemas de fase simple, sistemas bifásicos o trifásicos para administrar el/los ingrediente(s) activo(s). La administración del aerosol incluye el recipiente necesario, los activadores, las válvulas, los subrecipientes, los separadores y similares, que en conjunto pueden formar un equipo. Un experto en la técnica puede determinar los aerosoles preferidos sin experimentación excesiva.

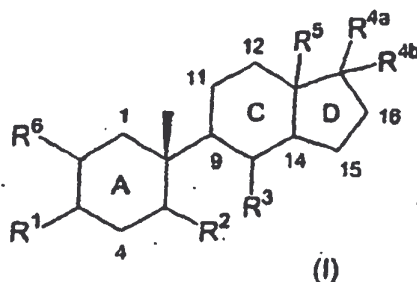
Ya esté en forma sólida, líquida o gaseosa, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener uno o más agentes farmacológicos conocidos usados en el tratamiento de la inflamación (que incluye asma, alergia, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc.), las enfermedades autoinmunitarias (que incluyen diabetes y lupus eritematoso), y los trastornos proliferativos (cánceres).

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante la metodología conocida en la técnica farmacéutica.

Se puede preparar una composición destinada a ser administrada mediante inyección combinando el compuesto de la invención con agua para formar una disolución. Se puede añadir un tensoactivo para facilitar la formación de una disolución o suspensión homogénea. Los tensoactivos son compuestos que interaccionan de manera no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o la suspensión homogénea del compuesto activo en el sistema de administración acuoso.

C. Uso Médico

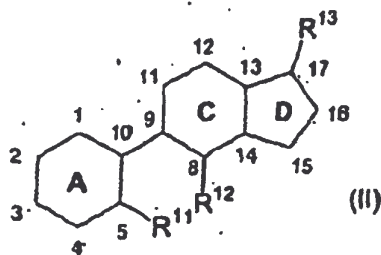
La invención se dirige también al uso de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;
- C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$, con tal de que C4 no esté sustituido con dos grupos metilo;
- C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$;
- 10 R^1 es $-OR^7$ o $-N(R^7)_2$;
- R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;
- 15 R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;
- o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o alquinilo y R^{4b} es un enlace directo al carbono de C16;
- o R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;
- R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;
- 20 R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8N(R^7)_2$;
- cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-R^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 25 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo, y
- cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- 30 en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros;
- o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad inflamatoria en un mamífero.

La invención se dirige además al uso de un compuesto de fórmula (II):



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

5 C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con:

(a) uno de los siguientes: =O, =C(R¹⁴)₂, =C=C(R¹⁴)₂, -[C(R¹⁴)₂]_n- (en el que n es 2 a 6) y -O-[C(R¹⁴)₂]_m-O- (en el que m es 1 a 6); o

(b) dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: -R¹⁴, -OR¹⁵ y -N(R¹⁶)₂;

C3 está sustituido con dos de los siguientes, seleccionados independientemente: -R¹⁴, -OR¹⁵ y -N(R¹⁶)₂;

10 C5, C8, C9, C10, C13, C14 y C17 están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno de los siguientes: -R¹⁴, -OR¹⁵ y -N(R¹⁶)₂;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, =O, -OR¹⁵, -N(R¹⁶)₂ y un resto orgánico C₁₋₃₀,

15 R¹³ es -R¹⁴, -OR¹⁵, -N(R¹⁶)₂, =C(R¹⁴)₂, =C=C(R¹⁴)₂, -[C(R¹⁴)₂]_n- (en el que n es 2 a 5) o -O-[C(R¹⁴)₂]_m-O- (en el que m es 1 a 5);

cada R¹⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y resto orgánico C₁₋₃₀, en los que dos grupos R¹⁴ geminales pueden formar juntos un anillo con el carbono al que están unidos;

20 cada R¹⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector de oxígeno de forma que -OR¹⁵ es un grupo hidroxil protegido, un iniciador de grupo saliente de forma que -OR¹⁵ es un grupo saliente y un resto orgánico C₁₋₃₀ que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre, en el que los grupos -OR¹⁵ vecinos junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a los grupos hidroxil vecinos y en el que los grupos -OR¹⁵ geminales junto con el carbono al que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a un grupo carbonilo;

25 cada R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -OR¹⁷, oxígeno (para formar un grupo nitro u oxima), y un resto orgánico C₁₋₃₀ que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre, o

dos grupos R¹⁶, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y

cada R¹⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno y un hidrocarbilo C₁₋₃₀;

30 en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros;

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en forma aislada o en una mezcla;

con tal de que, sin embargo

(1) C4 no puede estar sustituido con dos grupos metilo

35 (2) R¹³ no puede ser =O o 6-metilhept-2-ilo:

(3) cuando C17 está sustituido con hidrógeno, R¹³ no puede ser -OH o -OC(O)R en el que R es metilo, etilo, fenilo o ciclohexilo;

(4) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxil, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están

sustituídos cada uno con metilo, R^{11} es =O, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

5 (5) cuando C1, C2, C4, C11, C12, y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C16 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, R^{11} es =O, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{R}$ (en el que R es 5-metilpiperidin-2-ilo);

10 (6) cuando C1, C2, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C4 está sustituido con dos hidrógenos o C4 está unido mediante un enlace doble a C3, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es =O, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CN}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

15 (7) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es =O, y R^{12} es $=\text{CHC}(\text{O})\text{H}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCHCHC}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

(8) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es =O, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HOC}(\text{O})\text{CH}_3$;

20 (9) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $=\text{CHCH}_2\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCHCHC}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{H}$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCHCH}[\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{H}]\text{H}$;

25 (10) cuando C1, C2, C4, C11, C12, y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con dos hidrógenos o con un hidrógeno e hidroxilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{R}$ (en el que R es 5-metilpiperidin-2-ilo);

30 (11) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ o $-\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_3$;

35 (12) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $-\text{CHCH}_2$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{OH})\text{HCH}_3$;

40 (13) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y R^{13} es $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{OH})\text{HC}(\text{OH})\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$, R^{12} no puede ser $-\text{CH}_2\text{SH}$ o $-\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{R}$ (en el que R es hidrógeno o un resto orgánico C_{1-30});

45 (14) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con dos hidrógenos o con hidrógeno e hidroxilo, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{OH}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{OH})\text{HC}(\text{OH})\text{HC}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}(\text{OH})\text{HC}(\text{OH})\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

50 (15) cuando C1, C2, C11, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C4 está sustituido con hidrógeno y metilo o con dos hidrógenos, C5 y C9 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C8 y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno o están sustituidos cada uno con metilo, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, R^{13} no puede ser $=\text{C}[\text{C}(\text{O})\text{OH}]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ o $\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

55 (16) cuando C1, C2, C4, C11, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C12 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, R^{11} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, y R^{12} es $-\text{NH}_2$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

- (17) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-NH_2$ o $-N(CH_3)_2$, y R^{12} es $-CH_2C(O)OH$ o $-CH_2C(O)OCH_3$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$ o $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OH$;
- 5 (18) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=NNHC(NH)NH_2$, y R^2 es $-CH_2CH_2C(O)OH$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)NNHC(NH)NH_2$;
- 10 (19a) cuando C1, C2, C4, C11 y C12 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con $=O$, C8, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C9 está sustituido con hidrógeno o hidroxilo, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C15 está sustituido con dos hidrógenos o C15 está sustituido con hidrógeno y está unido mediante un enlace doble a C16, C16 está sustituido con hidrógeno o hidroxilo y está unido mediante un enlace doble a C15 o C16 está sustituido con $=CH_2OH$, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $=CHC(O)OH$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HC(O)CH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$;
- 15 (19b) cuando C1, C2, C4, C11 y C12 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con $=O$, C8 y C14 están unidos mediante un enlace doble entre sí, C9 está sustituido con hidroxilo, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C15 está sustituido con hidrógeno y está unido mediante un enlace doble a C16, C16 está sustituido con metoxi y está unido mediante un enlace doble a C15, C17 está sustituido con hidrógeno, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $CH_2C(O)OCH_3$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HC(O)CH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$;
- 20 (20) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con $=O$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2CN$, R^{13} no puede ser $-C(O)NHR$ (en el que R es 5-trifluorometil-2-*t*-butilfenilo) o $-C(O)OCH_3$;
- 25 (21) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C18 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con $=O$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 está sustituido con metilo o $-CH_2OC(O)H$, C13 está sustituido con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2CH_3$ o $-CH_2I$, R^{13} no puede ser $-C(O)CH_3$;
- 30 (22) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C18 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con $=O$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-C(O)OH$, y R^{12} es $-C(O)(OH)$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OH$ o $-C(CH_3)HCH_2CH_2CH_3$;
- (23) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con $=O$, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-CN$, y R^{12} es $=O$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$;
- 35 (24) cuando C1, C2, C4, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, C8, C9, y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C11 está sustituido con dos hidrógenos, hidrógeno e hidroxilo, o hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, C16 está sustituido con dos hidrógenos o $=CH_2$, C17 está sustituido con hidrógeno, hidroxilo o $-OC(O)CH_3$, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2C(O)OH$, R^{13} no puede ser $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, ciclopentanona, $-C(CH_3)HOC(O)R$ (en el que R es fenilo), $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2OC(O)CH_3$ o $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$;
- 40 (25) cuando C1, C2, C4, C11, C12 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, C8 y C9 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C14 está sustituido con metilo o $-OC(O)CH_3$, C15 está sustituido con dos hidrógenos o $=O$, C17 está sustituido con hidrógeno o $-OC(O)CH_3$, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2C(O)H$, R^{13} no puede ser $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_3$ o $-CH_3$;
- 45 (26) cuando C1, C2, C4, C11, C12, y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, C8, C9, y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con dos hidrógenos o forma un enlace doble con C17, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2CN$, R^{13} no puede ser $-C(O)CH_3$;
- 50 (27) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 está sustituido con hidrógeno o $-CH_2C(O)OH$, C13 está sustituido con metilo. R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2I$ o $-CH_2C(O)OCH_3$, R^{13} no puede ser $-C(O)CH_3$;
- 55 (28) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 está sus-

- tituido con hidrógeno o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, C13 está sustituido con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CHCH}_2$, $-\text{CCH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HOC}(\text{O})\text{CH}_3$
- 5 (29) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{NCO}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;
- 10 (30) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C18 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C17 está sustituido con $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CHNNHR}$ (en el que R es 2,4-dinitrofenilo), R^{13} no puede ser $-\text{CH}_3$;
- (31) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 15 (32) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{R}$ (en el que R es hidrógeno o un resto orgánico C_{1-30}), $-\text{CH}_2\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{HC}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;
- 20 (33) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y R^{12} es $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;
- 25 (34) cuando C1, C2, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C4 está sustituido con hidrógeno y metilo, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, y R^{12} es $=\text{O}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;
- 30 (35) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$. C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, y R^{11} y R^{12} son ambos $-\text{CHNOCH}_3$ o $-\text{CHNOCH}_2\text{CH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- 35 (36) cuando C1, C2, C4, C11, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{11} es $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HR}$ (en el que R es 5-metil-1-acetilpiperidin-2-ilo);
- 40 (37) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y triisopropilsililoxi, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;
- 45 (38) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y triisopropilsililoxi, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{P})\text{OCH}_3$;
- (39) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y triisopropilsililoxi, C5, C8, C9, C14 y C11 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, y R^{11} y R^{12} son ambos $-\text{CHNOCH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
- 50 (40) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógenos y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ (en el que R es 4-nitrofenilo o 3,5-dinitrofenilo), C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{OH}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{O})\text{R}$ (en el que R es 4-nitrofenilo o 3,5-dinitrofenilo), R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}$ (en el que R es 4-nitrofenilo o 3,5-dinitrofenilo) o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;
- (41) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13

están sustituidos cada uno con etilo, R¹¹ es -CN, y R¹² es -OH o =O, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCHCHC(CH₃)HC(CH₃)₂H;

5 (42) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OCH₂CH₂CH₃, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂C(O)OH, R¹³ no puede ser -OCH₂CH₂CH₃;

(43) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =NNHR (en el que R es 2,4-dinitrofenilo), C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, y R¹¹ y R¹² son ambos -C(O)OH, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OH;

10 (44) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OCH₂R (en el que R es fenilo), C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -CH₂C(O)H, y R¹² es =O, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(CH₃)HC(CH₃)₂H;

15 (45) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -CH₃, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O y R¹² es -C(O)OH, R¹³ no puede ser -OC(CH₃)₃; y

20 (46) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OC(CH₃)₃, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es hidroxilo, y R¹² es -CH₂OH, R¹³ no puede ser -OC(CH₃)₃ para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad inflamatoria en un mamífero.

Las realizaciones preferidas se exponen en las subreivindicaciones.

25 La afección o enfermedad inflamatoria puede implicar la inflamación aguda o crónica del hueso y/o el cartílago de las articulaciones; la afección o enfermedad inflamatoria puede ser una artritis seleccionada de artritis reumatoide, artritis gotosa o artritis reumatoide juvenil; la afección inflamatoria puede ser una afección o enfermedad autoinmunitaria; la afección o enfermedad inflamatoria puede implicar la inflamación del sistema nervioso central (p.ej., en la que la enfermedad del sistema nervioso central es la enfermedad de Alzheimer); la afección o enfermedad inflamatoria puede ser lupus eritematoso; la afección o enfermedad inflamatoria puede ser una enfermedad inflamatoria intestinal (p.ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa); la afección o enfermedad inflamatoria puede ser una enfermedad cutánea inflamatoria (p.ej., psoriasis o dermatitis); la afección o enfermedad inflamatoria puede ser la enfermedad del injerto contra hospedador; la afección o enfermedad inflamatoria puede ser vascular (p.ej., vasculitis); la afección o enfermedad inflamatoria puede ser una enfermedad aterosclerótica; la afección o enfermedad inflamatoria puede implicar la inflamación respiratoria (p.ej., en la que la enfermedad respiratoria es asma, o en la que la enfermedad respiratoria es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; o en la que la enfermedad respiratoria es enfisema); la afección o enfermedad inflamatoria puede ser sarcoidosis pulmonar; la afección o enfermedad inflamatoria puede ser inflamación ocular o alergia; la afección o enfermedad inflamatoria puede ser rinitis alérgica; la afección o enfermedad puede estar asociada a la infiltración de leucocitos; la afección o enfermedad puede estar asociada a edema; la afección o enfermedad puede estar asociada a lesión por isquemia-reperusión; la afección o enfermedad puede estar asociada a niveles elevados de citocinas inflamatorias (p.ej., en la que la citocina inflamatoria es IL-1, o en la que la citocina inflamatoria es IL-2, o en la que la citocina inflamatoria es IL-3, o en la que la citocina inflamatoria es interleucina (IL)-4, o en la que la citocina inflamatoria es IL-5, o en la que la citocina inflamatoria es IL-6, o en la que la citocina inflamatoria es IL-8, o en la que la citocina inflamatoria es IL-9, o en la que la citocina inflamatoria es IL-10, o en la que la citocina inflamatoria es IL-12, o en la que la citocina inflamatoria es IL-13, o en la que la citocina inflamatoria es IL-18, o en la que la citocina inflamatoria es TNF- α , o en la que la citocina inflamatoria es TGF- β , o en la que la citocina inflamatoria es GM-CSF, o en la que la citocina inflamatoria es IFN- γ , o en la que la citocina inflamatoria es LTB₄, o en la que la citocina inflamatoria es un miembro de la familia de cisteinil leucotrienos, o en la que la citocina inflamatoria está regulada tras la activación, expresada y secretada por células T normales (RANTES), o en la que la citocina inflamatoria es eotaxina-1, 2, o 3, o en la que la citocina inflamatoria es la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 α , o en la que la citocina inflamatoria es la proteína quimioatrayente de monocitos-1, 2, 3, o 4); la afección o enfermedad puede estar asociada a niveles alterados de moléculas de adhesión inflamatoria (p.ej., en la que la molécula de adhesión es una inmunoglobulina tal como la molécula de adhesión de células vasculares (VCAM-1 o 2) o la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1 o 2); en la que la molécula de adhesión es una integrina tal como el antígeno muy tardío-4 (VLA-4) o Mac-1; en la que la molécula de adhesión es una selectina tal como la e-selectina).

55 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección asociada a estados patológicos que implican la infiltración de leucocitos.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la artritis en un paciente.

5 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal en un paciente.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la psoriasis en un paciente.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto o una composición como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la aterosclerosis en un paciente.

10 En el uso de la presente invención, un compuesto usado en la invención, o una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos usados en la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, puede alcanzar, aunque no necesariamente, uno o más de los siguientes resultados deseados en el sujeto al que se ha administrado un compuesto usado en la invención como se definió anteriormente, o una composición que contiene uno de estos compuestos y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable:

- 15 1. La inhibición de la infiltración de leucocitos (p.ej., neutrófilos, macrófagos, etc.)
2. La inhibición de la activación de leucocitos
3. La alteración de la proporción de linfocitos (p.ej., células TH1 frente a células TH2)
4. La inhibición de la quimiotaxis de leucocitos;
5. La inhibición de la producción y/o liberación de TNF- α ;
- 20 6. La inhibición de la producción y/o liberación de quimiocinas (p.ej., eotaxina, etc.);
7. La inhibición de la producción, liberación y/o función de moléculas de adhesión (p.ej. VCAM, VLA-4, etc.);
8. La inhibición del edema;
9. La inhibición de la producción y/o liberación de citocinas interleucinas (p.ej., IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18);
- 25 10. La inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios (p.ej., leucotrienos, triptasa, adenosina, etc.);
11. La inhibición de los parámetros de la artritis;
12. La inhibición de los parámetros de la enfermedad inflamatoria intestinal;
13. La inhibición de los parámetros de la psoriasis;
14. La inhibición de los parámetros de la aterosclerosis.

30 Los compuestos de la invención descritos en la presente memoria o las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de estos compuestos y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se pueden usar en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo en un paciente. Tal como se usa en la presente memoria, los trastornos proliferativos incluyen, sin limitación, todas las leucemias y los tumores sólidos que son susceptibles de experimentar diferenciación o apoptosis tras la interrupción de su ciclo celular.

35 Así, la invención se puede usar para tratar la inflamación, que incluye la inflamación tanto aguda como crónica, así como ciertos trastornos proliferativos (cánceres). Tal como se usa en la presente memoria, la inflamación incluye, sin limitación, artritis (en la que este término abarca más de 100 tipos de enfermedades, que incluyen artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, osteoartritis, gota y sinovitis), inflamaciones del cerebro (que incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al SIDA, ictus, encefalitis, traumatismo, y enfermedad de Creutzfeld-Jakob), enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de intestino irritable, lesión por isquemia-reperusión (que incluye infarto de miocardio), sarcoidosis, psoriasis, trasplante de tejidos/órganos, enfermedad del injerto contra hospedador, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I juvenil, vasculitis, arterioesclerosis, cardiomiopatía, miocarditis autoinmune, dermatitis atópica, asma, alergia, rinitis alérgica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que incluye enfisema y bronquitis).

45 La invención también prevé la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, que incluye las sales, composiciones, etc., del mismo. Tal como se usa en la presente memoria, la cantidad real abarcada por la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" dependerá de la vía de administración, el tipo de animal de sangre caliente que se va a tratar, y las características físicas del animal de sangre caliente específico en cuestión. Estos factores y su relación para la determinación de esta cantidad son muy conocidos para los expertos

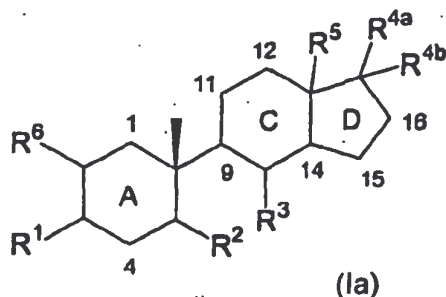
en la técnica médica. Esta cantidad y el método de administración se pueden adaptar para conseguir una eficacia óptima, pero dependen de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

5 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de la presente invención será suficiente para tratar la inflamación o las enfermedades proliferativas en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano. Los métodos de administración de cantidades terapéuticamente eficaces de agentes anti-inflamatorios son muy conocidos en la técnica, e incluyen la administración de formas orales, parenterales o mediante inhalación. Tales formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, las soluciones parenterales, comprimidos, cápsulas, implantes de liberación sostenida y sistemas de administración transdérmica; o sistemas de dosificación mediante
10 inhalación que emplean inhaladores de polvo seco o dispositivos de inhalación de dosis múltiples presurizados.

La cantidad y la frecuencia de las dosis se seleccionan para crear un nivel terapéuticamente eficaz del agente sin efectos perjudiciales. En general oscilará en una dosis de alrededor de 0,001 a 100 mg/Kg/día, y típicamente de alrededor de 0,01 a 10 mg/Kg/día cuando se administra de manera oral o intravenosa. Además, el intervalo de dosis será generalmente de alrededor de 0,0001 a 10 mg/Kg/día cuando se administra de manera intranasal o mediante
15 inhalación.

D. Realización Preferida de la Invención

De los compuestos de fórmula (I) expuestos anteriormente en el Sumario de la Invención, un grupo preferido de compuestos son los compuestos de fórmula (Ia):



20 en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado o parcialmente saturado independientemente;

C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos hidrógenos;

C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno;

R¹ es -OR⁷ o -N(R⁷)₂;

25 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

30 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁸ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

35 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

40 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

De este grupo de compuestos, un subgrupo preferido de compuestos es el subgrupo en el que:

R¹ es -OR⁷;

5 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁸, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

10 R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

15 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenilo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

20 De este subgrupo de compuestos, una clase preferida de compuestos es la clase en la que:

R¹ es -OR⁷

R² es -R⁸-OR⁷;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

30 R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

35 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenilo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

40 De esta clase de compuestos, una subclase preferida de compuestos es la subclase en la que:

R¹ es -OR⁷;

R² es -R⁸-OR⁷;

R³ es -R⁸-OR⁷;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

45 R⁵ es alquilo;

R^8 es hidrógeno;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

5 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileno lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

De esta clase de compuestos, otra subclase preferida de compuestos es la subclase en la que:

R^1 es $-OR^7$;

R^2 es $-R^8OR^7$;

R^3 es $-R^{10}-N(R^7)_2$;

10 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

15 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileno lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

20 cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileno lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

Del subgrupo preferido descrito anteriormente, otra clase preferida de compuestos es la clase en la que:

R^1 es $-OR^7$;

R^2 es $-R^{10}-N(R^7)_2$;

25 R^3 se selecciona del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^8$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^8)S(O)_tR^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

30 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

35 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileno lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

40 cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileno lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

De esta clase preferida de compuestos, una subclase preferida de compuestos es la subclase en la que:

R^1 es $-OR^7$;

R^2 es $-R^{10}-N(R^7)_2$;

R^3 es $-R^8-OR^7$;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

5 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquilenol lineal o ramificada; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquilenol lineal o ramificada.

De esta clase preferida de compuestos, otra subclase preferida de compuestos es la subclase en la que:

15 R^1 es $-OR^7$;

R^2 es $-R^{10}-N(R^7)_2$;

R^3 es $-R^{10}-N(R^7)_2$;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^6 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

20 R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquilenol lineal o ramificada; y

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquilenol lineal o ramificada.

30 Del grupo del compuesto descrito primero anteriormente, otro subgrupo preferido de compuestos es el subgrupo en el que:

R^1 es $-N(R^7)_2$;

35 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_2R^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquilenol, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquilenol opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenol opcionalmente sustituido, y heteroarilalquilenol opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^6 es alquilo o R^6 es un enlace directo al carbono de C14;

40 R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

5 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

De la clase preferida de compuestos descritos primero anteriormente, otra subclase preferida de compuestos es la subclase en la que:

R¹ es -OR⁷;

R² es -R⁸OR⁷;

10 R³ es -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2) o -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

15 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

20 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

Del subgrupo preferido de compuestos descritos primero anteriormente, otra clase preferida de compuestos es la clase en la que:

25 R¹ es -OR⁷;

R² se selecciona del grupo que consiste en -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁸)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalqueno opcionalmente sustituido;

30 R³ es -R⁸-OR⁷ o -R⁸-OC(O)R⁹;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁸ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

35 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada; y

40 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

De la clase preferida de compuestos descritos primero anteriormente, otra subclase de compuestos es la subclase en la que:

45 R¹ es -OR⁷;

R² es -R⁸-OR⁷;

R³ es heterociclicualquilo, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido o heteroarilalqueno opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

5 R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

10 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclicualquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alqueno lineal o ramificada, y una cadena alqueno lineal o ramificada; y

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo;

15 cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alqueno lineal o ramificada y una cadena alqueno lineal o ramificada.

20 De los grupos preferidos de los compuestos expuestos anteriormente, los compuestos más preferidos de la invención son los compuestos que se describen más adelante en los "Ejemplos de Síntesis". De los grupos preferidos de los compuestos expuestos anteriormente, las selecciones de R¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ mas preferidas se pueden discernir a partir de los compuestos que se describen más adelante en los "Ejemplos de Síntesis". Por ejemplo, la selección más preferida para R^{4a} y R^{4b} es cuando forman juntos un metileno o un grupo etilideno. Por ejemplo, una selección preferida para R¹ es -R⁸-OR⁷ en el que R⁸ es un enlace directo y R⁷ es hidrógeno. Por ejemplo, una selección preferida para R⁵ es metilo. Por ejemplo, una selección preferida para R⁶ es hidrógeno. Las realizaciones preferidas similares son fácilmente discernibles mediante la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas.

25 De los usos para el tratamiento de una afección o enfermedad inflamatoria en un mamífero tal como se expuso anteriormente en el Sumario de la Invención, un uso preferido implica un compuesto de fórmula (Ia). Además, un uso preferido es uno en el que la afección o enfermedad inflamatoria se selecciona de las siguientes:

30 artritis (que incluye artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, osteoartritis, gota y sinovitis), inflamaciones del cerebro (que incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al SIDA, ictus, encefalitis, traumatismo, y enfermedad de Creutzfeld-Jakob), enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de intestino irritable, lesión por isquemia-reperfusión (que incluye infarto de miocardio), sarcoidosis, psoriasis, trasplante de tejidos/órganos, enfermedad del injerto contra hospedador, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I juvenil, vasculitis, arterioesclerosis, cardiomiopatía, miocarditis autoinmune, dermatitis atópica, asma, alergia, rinitis alérgica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que incluye enfisema y bronquitis).

E. Preparación de los Compuestos de la Invención

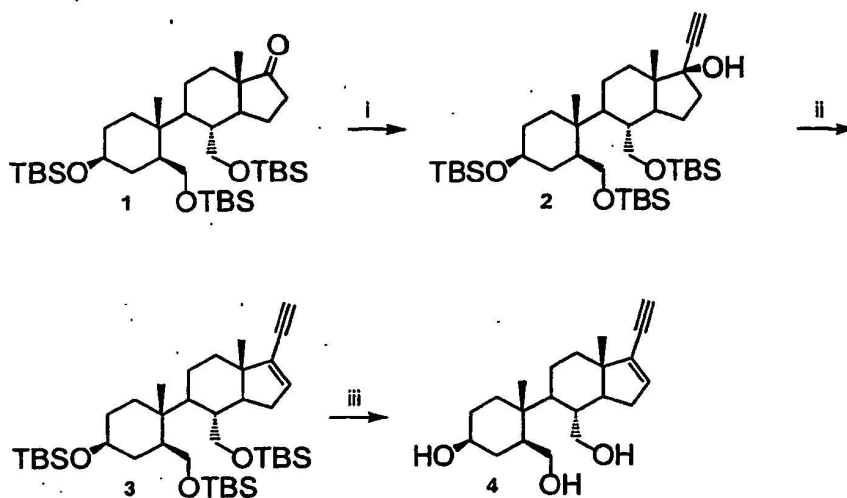
35 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos que emplean etapas conocidas para los expertos en la técnica, o de manera análoga a esas etapas. Los métodos generales para las reacciones en esteroides se pueden hallar en "Steroid Reactions", C. Djerassi, Ed. Holden Day, San Francisco, Calif., 1963 y las referencias citadas en ese documento. Se pueden hallar métodos sintéticos generales en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH Publishers, Nueva York, N.Y., 1989 y las referencias citadas en ese documento. Las referencias bibliográficas adicionales útiles para la síntesis de los compuestos de la invención son las siguientes: T. Reichstein; C.H. Meystre, Helv. Chim. Acta, 1932, 22, 728; H. Westmijze; H. Kleyn; P. Vermeer; L.A. van Dijk, Tet. Lett. 1980, 21, 2665; K. Prezewowsky; R. Wiechert, pat. de EE.UU. n° 3.682.983; P. Kaspar; H. Witzel, J. Steroid Biochem. 1985, 23, 259; W.G. Dauben; T. Brookhart, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 237; A.J. Manson et al., J. Med. Chem. 1963, 6, 1; R.O. Clinton et al, J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 1478; M.S. Ahmad; L.A. Khan, Acta. Chim. Acad. Sci. Hung. 1981, 106, 111.

50 En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los siguientes Esquemas o mediante los Esquemas de Reacción descritos en los siguientes Ejemplos de Síntesis. Se entiende que se pueden preparar otros compuestos de la invención de una manera similar a la descrita más adelante o mediante métodos conocidos para alguien de experiencia habitual en la técnica. También se entiende que aunque los siguientes Ejemplos de Síntesis se pueden dirigir a la preparación de un sustituyente específico en un carbono particular de los compuestos, alguien de experiencia habitual en la técnica sería capaz de preparar sustituyentes similares en otros carbonos de los com-

puestos basándose en las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria y a la vista de los conocimientos habituales en la técnica.

Con referencia al Esquema A siguiente, las cetonas del compuesto 1, o los compuestos análogos a los mismos, se pueden alquilar con una diversidad de grupos alquilantes para proporcionar los compuestos de la invención que tienen, pero sin limitación, sustitución de alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo. La alquilación de la 17-cetona 1 con el anión de acetileno genera el intermedio 2 de 17 α -etnil-17 β -hidroxilo. Se puede llevar a cabo la inversión de la estereoquímica de los sustituyentes de C17 formando primero el metil-sulfonato seguido de tratamiento con nitrato de plata (I) en tetrahidrofurano (THF) y agua. La deshidratación del compuesto 2 mediante el uso de POCl₃ en 2,4-lutidina proporciona el compuesto 3. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto 4.

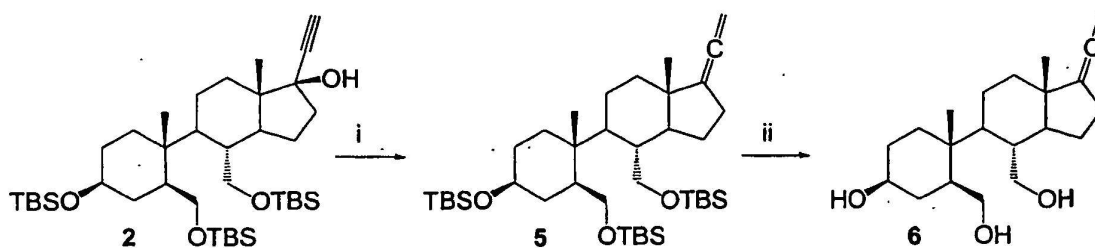
ESQUEMA A



i) KCCH; ii) POCl₃, 2,4-lutidina; iii) Bu₄NF.

Con referencia al Esquema B siguiente, los compuestos de la invención que tienen un grupo funcional aleno se pueden preparar a partir de intermedios análogos al compuesto 2. Es ejemplar la reacción del compuesto 2 con LiAlH₄ y AlCl₃ en THF para proporcionar el aleno 5. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto 6.

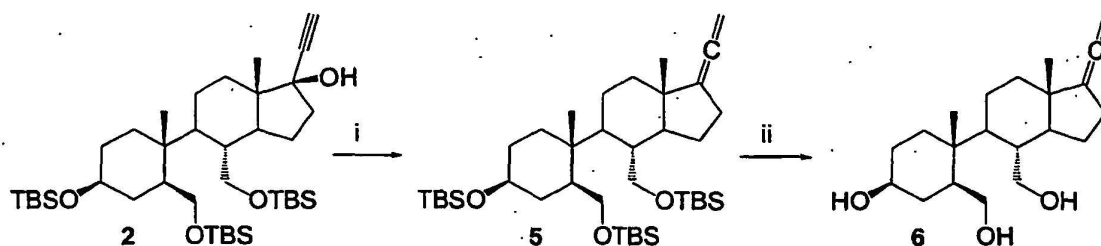
ESQUEMA B



i) LiAlH₄, AlCl₃, THF; ii) Bu₄NF.

Con referencia al Esquema C siguiente, los compuestos de la invención que tienen un grupo funcional alquínico se pueden preparar a partir de los intermedios de aleno. Es ejemplar el tratamiento del compuesto 5 con *n*-BuLi en THF para proporcionar el compuesto 7 de 17 β -etnilo. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto 8.

ESQUEMA C

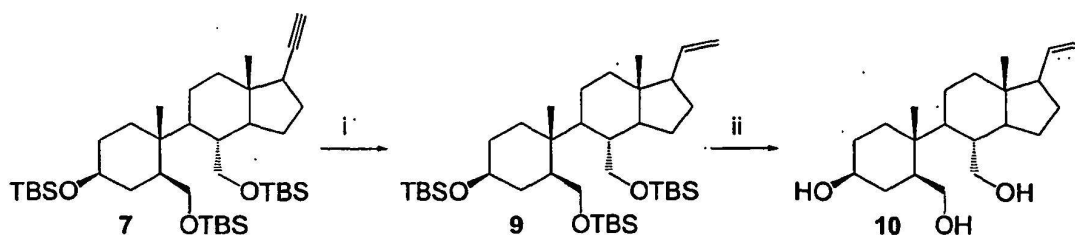


i) $n\text{-BuLi}$, THF; ii) Bu_4NF .

Con referencia al Esquema D siguiente, los compuestos de la invención que tienen un grupo funcional alquenilo se pueden preparar a partir de intermedios de alquino. Es ejemplar la hidrogenación controlada del compuesto 7 mediante el uso de Pd-CaCO_3 como catalizador para proporcionar el alqueno 9. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto 10.

5

ESQUEMA D



i) H_2 , Pd-CaCO_3 ; ii) Bu_4NF .

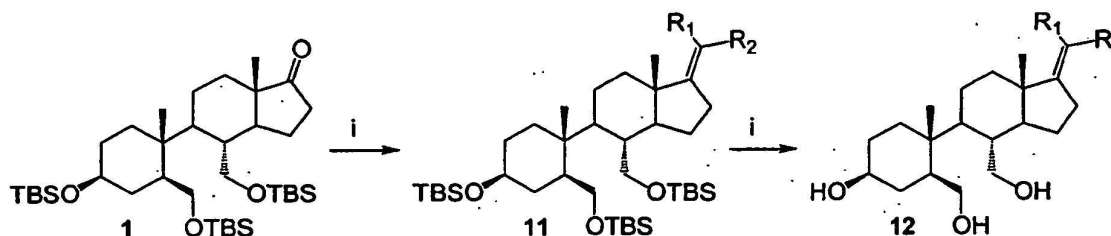
El compuesto 1 se puede usar en una multitud de reacciones de olefinación, que incluyen las reacciones de tipo Wittig para proporcionar los compuestos de la invención que tienen una olefina exocíclica. Por ejemplo, como se ilustra en el Esquema E siguiente, el compuesto 1 se puede tratar con bromuro de etiltrifenilfosfonio y *tert*-butóxido de potasio para proporcionar el compuesto 11 que tiene $\text{R}_1 = \text{metilo}$ y $\text{R}_2 = \text{hidrógeno}$. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto 12.

10

De manera análoga a la síntesis mostrada en el Esquema E siguiente, las cetonas tales como el compuesto 1 se pueden hacer reaccionar con otros reactivos de tipo Wittig tales como, pero sin limitación, bromuro de metil-, propil-, butil-, pentil- o hexiltrifenilfosfonio para proporcionar los compuestos de la invención análogos al compuesto 12 que tienen $\text{R}_2 = \text{hidrógeno}$ y $\text{R}_1 = \text{hidrógeno}$, etilo, propilo, butilo o pentilo.

15

ESQUEMA E

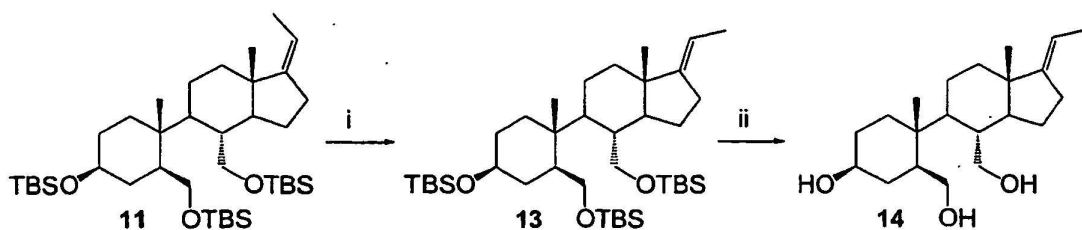


i) EtPPh_3Br , KO^tBu , Tolueno; ii) Bu_4NF .

Los compuestos de la invención pueden contener enlaces dobles exocíclicos de geometría *E* y/o *Z*. Por ejemplo, tal como se ilustra en el Esquema F siguiente, la *Z*-olefina 11 en ciclohexano se puede tratar con luz UV en presencia de disulfuro de difenilo, lo que da como resultado la isomerización de la *E*-olefina 13. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto 14.

20

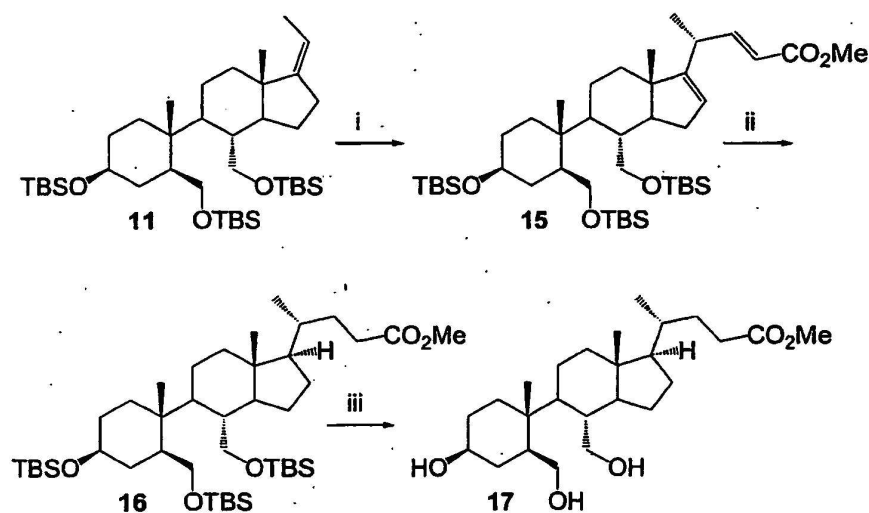
ESQUEMA F



i) $(\text{PhS})_2$, $h\nu$, ciclohexano; ii) Bu_4NF .

5 Se puede preparar un gran número de compuestos de la invención que tienen cadenas laterales funcionalizadas mediante el uso de métodos tales como los acoplamientos favorecidos mediante ácidos de Lewis a aldehídos y aceptores de Michael. Por ejemplo, tal como se ilustra en el Esquema G siguiente, el compuesto **11** se puede hacer reaccionar con propiolato de metilo en presencia de cloruro de dietilaluminio para proporcionar el compuesto **15**. Los enlaces dobles se pueden hidrogenar mediante el uso de un catalizador tal como platino para proporcionar el compuesto **16**. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio elimina los grupos *tert*-butildimetilsililo para proporcionar el compuesto **17**.

ESQUEMA G



i) HCCCO_2Me , Et_2AlCl ; ii) H_2 , Pt; iii) Bu_4NF .

10 Los ejemplos específicos siguientes se proporcionan como guía para ayudar en la práctica de la invención, y no pretenden ser una limitación del alcance de la invención.

A menos que se indique de otra manera, la cromatografía rápida y la cromatografía en columna usadas en los siguientes ejemplos se pueden llevar a cabo mediante el uso de gel de sílice 60 de Merck (malla 230-400). La cromatografía rápida se puede llevar a cabo según el procedimiento expuesto en: "Purification of Laboratory Chemicals", 3ª edición, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford (1988), Eds. D. D. Perrin y W. L. F. Armarego, página 23. La cromatografía en columna se refiere al proceso por el cual el caudal de eluyente a través de un material de empaquetamiento está determinado por la gravedad. En todos los casos, se puede usar de manera intercambiable la cromatografía rápida y la cromatografía radial. La cromatografía radial se puede llevar a cabo mediante el uso de gel de sílice en un Chromatotron Modelo nº 7924T (Harrison Research, Palo Alto, California). A menos que se indique de otra manera, los valores R_f citados se obtienen mediante cromatografía en capa fina mediante el uso de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck KGaA, 64271, Darmstadt, Alemania). Salmuera se refiere a una disolución saturada de cloruro sódico.

Además, a menos que se indique de otra manera, los reactivos químicos se obtuvieron de entidades de suministros químicos habituales, tales como Aldrich (Milwaukee, WI; www.aldrich.sial.com); EM Industries, Inc. (Hawthorne, NY); Fisher Scientific Co. (Hampton, NH); y Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH). Los gases se obtuvieron de Praxair

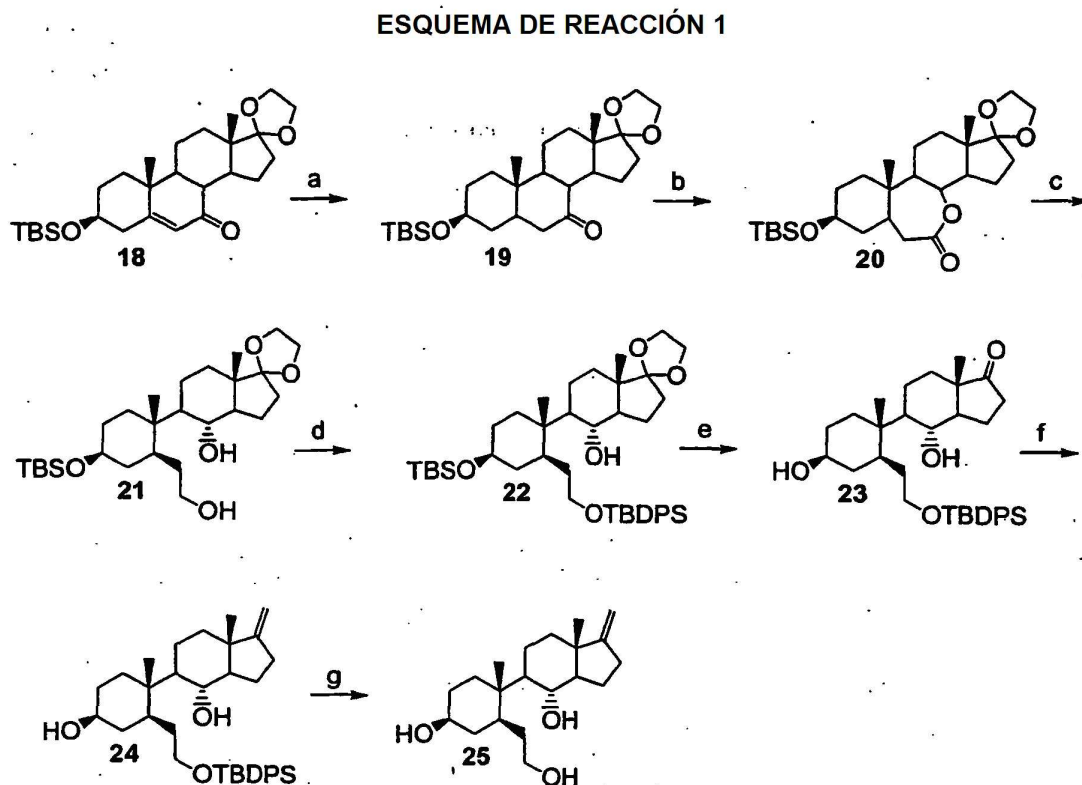
25

(Vancouver, B.C.). Las líneas celulares, a menos que se indique de otra manera, se obtuvieron de fuentes públicas o comerciales, p.ej., la American Tissue Culture Collection (ATCC, Rockville, MD).

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1

- 5 El compuesto **25**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 1. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **25** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **18** se puede preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185.



a) H₂, Pd/C, EtOAc; b) MCPBA, CHCl₃; c) LiAlH₄, THF; d) TBDPSCI, imidazol, DMF; e) 80% AcOH; f) MePPh₃Br, KO^tBu, THF; g) Bu₄NF, THF, reflujo.

- 10 En general, la hidrogenación del compuesto **18** mediante el uso de Pd sobre carbono como catalizador proporciona el compuesto **19**. La oxidación de Baeyer-Villiger mediante el uso de ácido 3-cloroperoxisbenzoico (MCPBA) en CHCl₃ proporciona el compuesto **20** de lactona. La reducción con hidruro de litio y aluminio de la lactona en THF proporciona el compuesto **21** de diol. La reacción del compuesto **21** con cloruro de *tert*-butildifenilsililo (TBDPSCI) e imidazol en DMF protege el hidroxilo primario del compuesto **22**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal y el grupo *tert*-butildimetilsililo (TBS) para proporcionar el compuesto **23**. La olefinación del compuesto **23** mediante el uso de bromuro de metiltrifenil-fosonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **24** de metilideno. El tratamiento con una disolución a reflujo de Bu₄NF en THF elimina el grupo TBDPS para proporcionar el compuesto **25**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

20 Síntesis del compuesto 19

Una disolución de compuesto **18** (2,03 g, 4,41 mmol) en EtOAc (135 mL) se trató durante la noche con hidrógeno (presión de globo) en presencia de una cantidad catalítica de Pd sobre carbono. El catalizador se eliminó mediante filtración y la disolución se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc/CH₂Cl₂, 8:1:1) para proporcionar el compuesto **19** (1,79 g, 88 %) en forma de un sólido blanco.

25 Síntesis del compuesto 20

5 Una mezcla de compuesto **19** (2,38 g, 5,14 mmol) y MCPBA (3,11 g, 10,3 mmol) en cloroformo (26 mL) se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL), se lavó con Na₂SO₃ saturado (2 x 20 mL), NaHCO₃ saturado (2 x 20 mL) y salmuera (2 x 20 mL), después se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta sequedad. El compuesto **20** en bruto (2,43 g, sólido blanco) se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 21

10 A una disolución de compuesto **20** (1,00 g, 2,09 mmol) en THF a 0 °C se le añadió LiAlH₄ (21 mL de una disolución 1 M en THF, 2,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se añadió lentamente salmuera (5 mL). La disolución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto **21** (0,786 g, 78 %) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 22

15 Una disolución de compuesto **21** (0,93 g, 1,93 mmol), TBDPSCI (1,1 mL, 4,4 mmol) e imidazol (0,57 g, 8,5 mmol) en DMF seco (10 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 20 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1) para proporcionar el compuesto **22** (1,22 g, 66%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 23

20 Una mezcla de compuesto **22** (1,00 g, 1,39 mmol) y ácido acético al 80% (20 mL) se agitó a 50 °C durante 2 horas, después se diluyó con tolueno (30 mL) y se concentró. El compuesto **23** en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 24

25 Una mezcla de KO^tBu (0,48 g, 4,12 mmol) y MePPh₃Br (1,47 g, 4,12 mmol) en THF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió compuesto **23** (0,773 g, 1,37 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con salmuera (2 x 30 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto **24** (0,606 g, 79%) en forma de un sólido blanco.

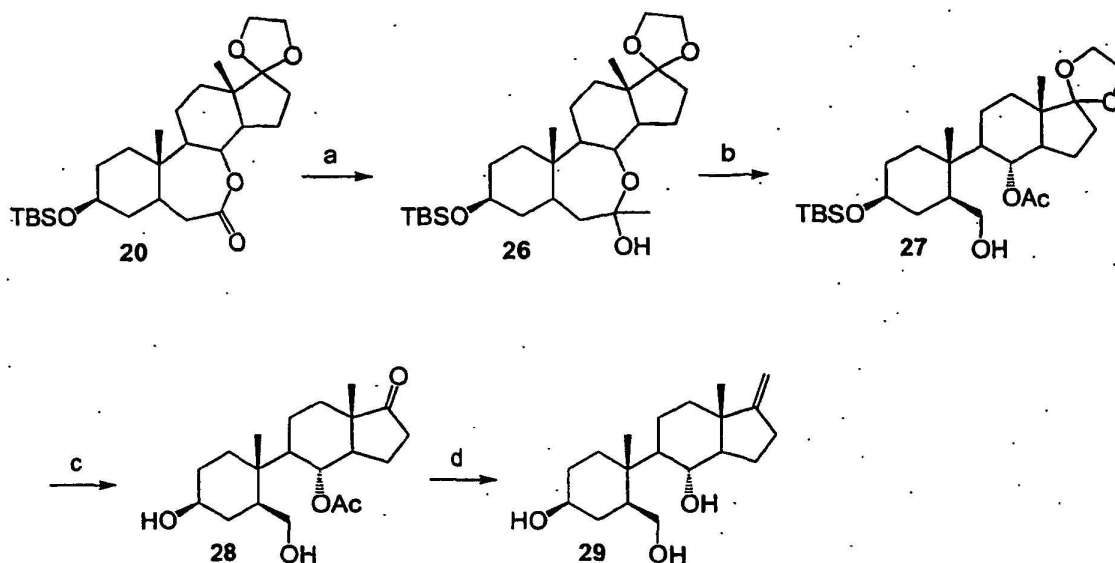
Síntesis del compuesto 25

30 Una disolución de compuesto **24** (0,15 g, 0,267 mmol) y Bu₄NF (0,4 mL de una disolución 1,0 M en THF) en THF (5 mL) se sometió a reflujo bajo argón durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc, 2:98) para proporcionar el compuesto **25** (0,073 g, 82%) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 287,10; C₂₀H₃₁O.

35 **EJEMPLO 2**

El compuesto **29**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 2 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **29** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **20** se puede preparar según los procedimientos expuestos en el Ejemplo 1 anterior.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



a) MeLi, THF; b) MCPBA, CHCl₃; c) 80% AcOH; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF, reflujo.

En general, el tratamiento del compuesto **20** de lactona con MeLi en THF proporciona el compuesto **26** de lactol. La oxidación de Baeyer-Villiger mediante el uso de MCPBA en CHCl₃ proporciona el compuesto **27**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal y el grupo TBS para proporcionar el compuesto **28**. La reacción del compuesto **28** con bromuro de metiltriphenil-fosfonio y KO^tBu en THF introduce el grupo metilideno y elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **29**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **26**

A una disolución a 0 °C de compuesto **20** (2,0 g, 4,18 mmol) en THF seco (12 mL) se le añadió gota a gota MeLi (8,95 mL de una disolución 1,4 M en éter). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), después se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc, 8:2) para proporcionar el compuesto **26** (1,49 g, 72 %) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto **27**

A una disolución de compuesto **26** (1,49 g, 3,00 mmol) en cloroformo se le añadió MCPBA (1,8 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, y después se diluyó con EtOAc (200 mL). La disolución se lavó sucesivamente con una disolución de NaHSO₃ al 5% (2 x 100 mL), disolución saturada de K₂CO₃ (2 x 50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **27** (1,3 g, 85 %) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto **28**

Una mezcla de compuesto **27** (400 mg, 0,783 mmol) y ácido acético al 80% (5 mL) se agitó a 50 °C durante 5 horas, después se diluyó con tolueno (50 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetona, 1:1) para proporcionar el compuesto **28** (322 mg, 86%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto **29**

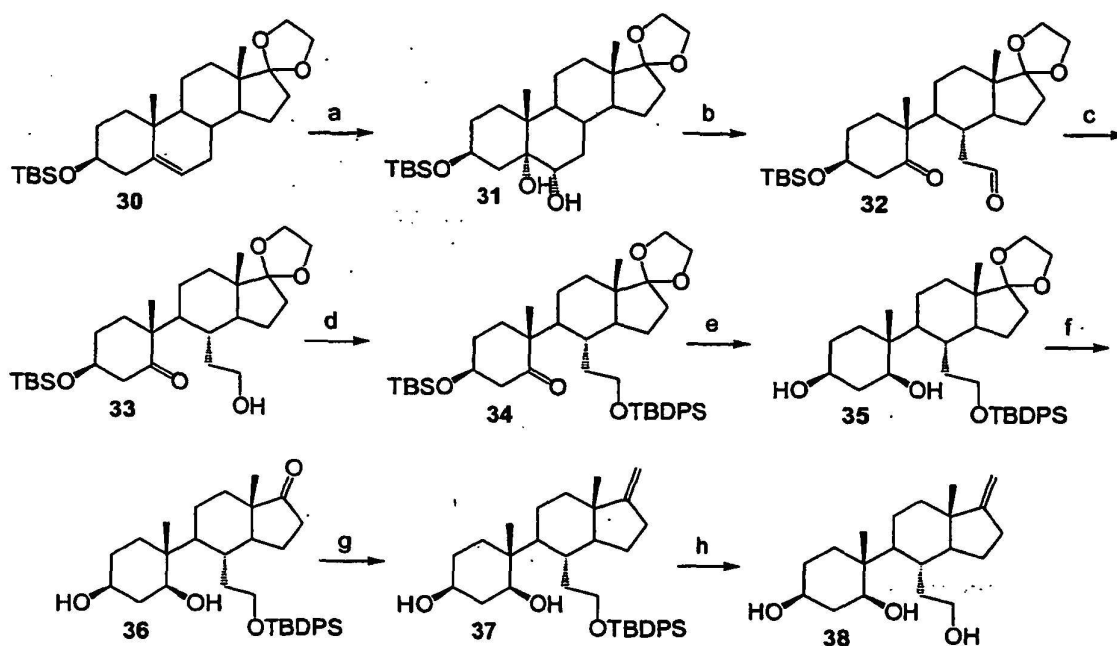
Una mezcla de KO^tBu (286 mg, 2,55 mmol) y MePPh₃Br (911 mg, 2,55 mmol) en THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió compuesto **28** (300 mg, 0,85 mmol) en THF (2 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 mL). La disolución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 20 mL), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexa-

nos/EtOAc, 2:8) para proporcionar el compuesto **29** (144 mg, 55%) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 273,01; C₁₉H₂₉O.

EJEMPLO 3

5 El compuesto **38**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 3 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **38** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **30** se puede preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



a) OsO₄, piridina; b) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂; c) LiEt₃BH, THF; d) TBDPSCI, imidazol, DMF; e) LiAlH₄, THF; f) 80% HOAc; g) CH₃PPh₃Br, KO^tBu, THF; h) Bu₄NF, THF, reflujo.

10 En general, la dihidroxilación del compuesto **30** mediante el uso de tetraóxido de osmio en piridina proporciona el compuesto **31**. La escisión oxidativa del diol mediante el uso de tetraacetato de plomo en CH₂Cl₂ proporciona el compuesto **32**. La reducción selectiva del grupo aldehído mediante el uso de LiEt₃BH en THF proporciona el compuesto **33**. La reacción del compuesto **33** con TBDPSCI e imidazol en DMF protegió el hidroxilo libre para proporcionar el compuesto **34**. La reducción con hidruro de litio y aluminio del grupo cetona proporciona el compuesto **35**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal para proporcionar el compuesto **36**. La olefinación mediante el uso de bromuro de metiltrifenilfosfonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **37** de metilideno. El tratamiento con una disolución a reflujo de Bu₄NF en THF elimina el grupo TBDPS para proporcionar el compuesto **38**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **31**

20 A una disolución de compuesto **30** (0,45 g, 0,89 mmol) en piridina (2,5 mL) se le añadió OsO₄ (0,25 g, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche, y después se añadió una disolución de Na₂S₂O₃ (0,5 g) en una mezcla de agua (8 mL) y piridina. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 4:1) para proporcionar el compuesto **31** (0,249 g, 58%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto **32**

A una disolución de compuesto **31** (0,52 g, 1,08 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió Pb(OAc)₄ (0,527 g, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo argón. El precipitado se eliminó me-

diante filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto **32** (0,482 g, 58%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 33

5 A una disolución de compuesto **32** (0,562 g, 1,17 mmol) en THF a 0 °C se le añadió LiBEt₃H (1,29 mL de una disolución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos bajo argón, después se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente NaOH (1,29 mL, 1 M) y H₂O₂ (0,2 mL, 30%). La disolución resultante se agitó a 0 °C durante otros 5 minutos. La disolución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y los extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 75:25 a 40:60) para proporcionar el compuesto **33** (256 mg, 46%) en forma de un sólido blanco.

10 Síntesis del compuesto 34

Una disolución de compuesto **33** (0,185 g, 0,385 mmol), TBDPSCI (0,175 mL, 0,673 mmol) e imidazol (0,09 g, 1,161 mmol) en DMF seca (4 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (30 mL) y se lavó con salmuera (2 x 15 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **34** en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Síntesis del compuesto 35

A una disolución de compuesto **34** (en bruto, 0,104 mmol) en THF a 0 °C se le añadió LiAlH₄ (0,1 mL de una disolución 1 M en THF) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después se añadió lentamente salmuera (5 mL). La disolución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) y los extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 2:3) para proporcionar el compuesto **35** (39 mg, 51% en dos etapas) en forma de un sólido blanco.

20 Síntesis del compuesto 36

Una mezcla de compuesto **35** (120 mg, 0,197 mmol) y ácido acético al 80% (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con tolueno (10 mL) y se concentró. El compuesto **36** en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Síntesis del compuesto 37

Una mezcla de KO^tBu (60 mg, 0,54 mmol) y MePPh₃Br (194 mg, 0,54 mmol) en THF (0,9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió compuesto **36** (97 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con salmuera (2 x 30 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 2:3) para proporcionar el compuesto **37** (63 mg, 65%) en forma de un sólido blanco.

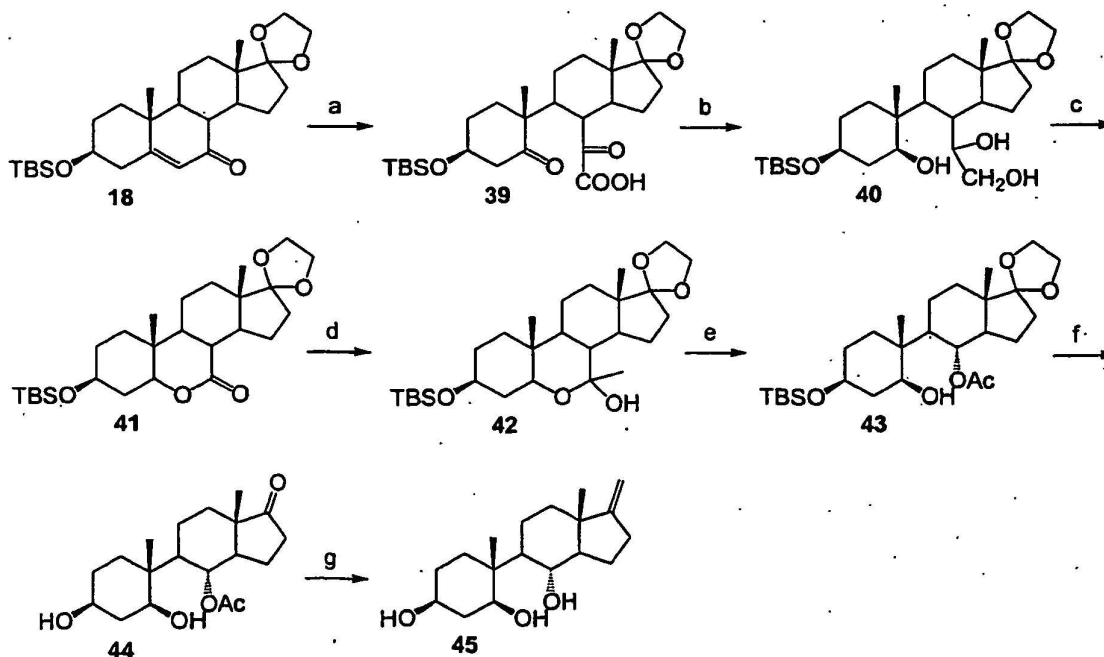
30 Síntesis del compuesto 38

Una disolución de compuesto **37** (59 mg, 0,105 mmol) y *n*-Bu₄NF (0,16 mL de una disolución 1,0 M en THF) en THF (0,35 mL) se sometió a reflujo bajo argón durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc, 2:98) para proporcionar el compuesto **38** (38 mg) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 286,93; C₂₀H₃₁O.

35 **EJEMPLO 4**

40 El compuesto **45**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 4 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **45** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **18** se puede preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



a) NaIO_4 , $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CCl_4 , acetona, H_2O ; b) LiAlH_4 , THF; c) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 ; d) MeLi , THF; e) MCPBA, CHCl_3 ; f) 80% AcOH, 50°C ; g) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF; K_2CO_3 , MeOH, reflujo.

En general, la apertura oxidativa del anillo del compuesto **18** mediante el uso de peryodato sódico y una cantidad catalítica de óxido de rutenio proporciona el compuesto **39**. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF proporciona el compuesto **40**. La escisión oxidativa del diol mediante el uso de tetraacetato de plomo en CH_2Cl_2 proporciona el compuesto **41** de lactona. El tratamiento con MeLi en THF proporciona el compuesto **42** de lactol. La oxidación de Baeyer-Villager mediante el uso de MCPBA en CHCl_3 proporciona el compuesto **43**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal y el grupo TBS para proporcionar el compuesto **44**. La reacción del compuesto **44** con bromuro de metiltrifenilfosfonio y KO^tBu en THF introduce el grupo metilideno, y el tratamiento posterior con K_2CO_3 en metanol a reflujo elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **45**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 39

A una disolución de NaIO_4 (13,96 g, 65,2 mmol) y $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (87 mg, 0,66 mmol) en agua (120 mL) se le añadió CCl_4 (80 mL) y acetona (100 mL). Después se añadió lentamente el compuesto **18** (en bruto, 0,81 mmol), en una mezcla de CCl_4 (40 mL) y acetona (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc/MeOH, 70:25:5) para proporcionar el compuesto **39** (3,41 g, 37%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 40

A una disolución de compuesto **39** (0,509 g, 1,00 mmol) en THF se le añadió lentamente LiAlH_4 (3 mL de una disolución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y después se añadió lentamente NaHCO_3 saturado (5 mL). La disolución se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) y los extractos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc, 5:95) para proporcionar el compuesto **40** (0,16 g, 32%) en forma de un sólido vítreo blanco.

Síntesis del compuesto 41

A una disolución de compuesto **40** (0,16 g, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadió $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (0,156 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo argón. El precipitado se eliminó mediante filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel

de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **41** (0,113 g, 87 %) en forma de un sólido vítreo blanco.

Síntesis del compuesto 42

- 5 A una disolución de compuesto **41** (0,20 g, 0,43 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se le añadió MeLi (1,5 mL de una disolución 1,4 M en éter dietílico) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se paró con NH₄Cl saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **42** en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 43

- 10 Una mezcla de compuesto **42** (en bruto, 0,43 mmol) y MCPBA (0,26 g, 57-86%, 1,51 mmol) en cloroformo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y se lavó sucesivamente con Na₂SO₃ saturado (20 mL), NaHCO₃ saturado (20 mL) y salmuera (20 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 4:1) para proporcionar el compuesto **43** (66 mg, 31% en dos etapas) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 44

- 15 Una mezcla de compuesto **43** (0,40 g, 0,81 mmol) y ácido acético al 80% (5 mL) se agitó a 50 °C durante 2 horas, después se diluyó con tolueno (20 mL) y se concentró. El compuesto **44** en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

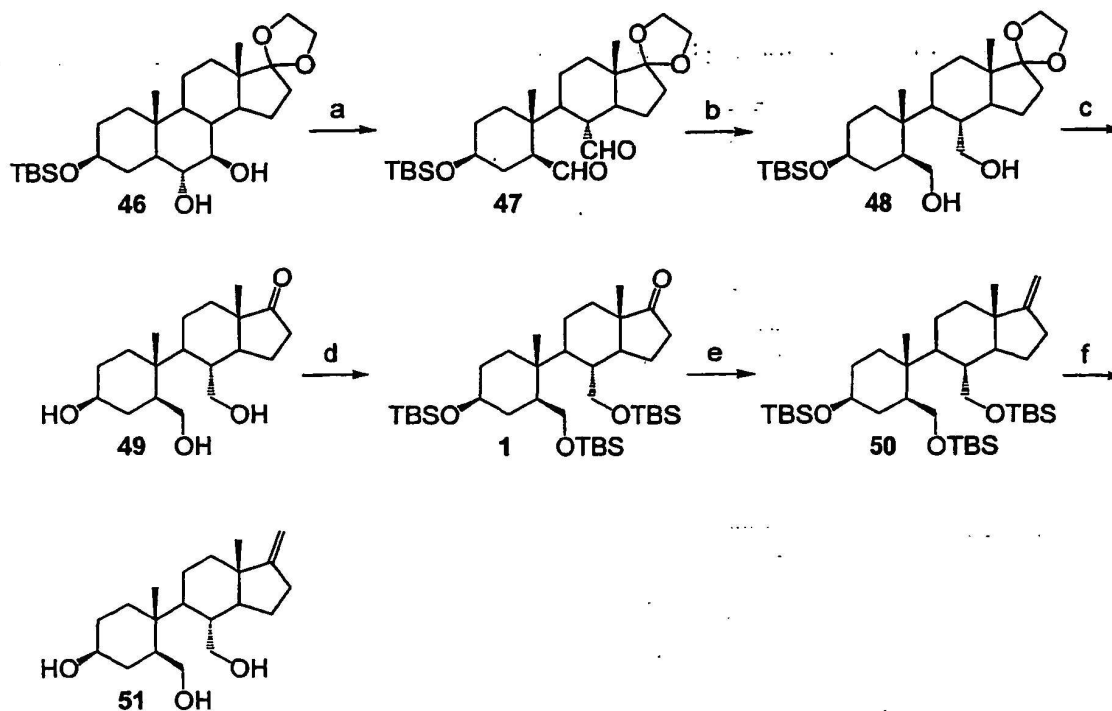
Síntesis del compuesto 45

- 20 Una mezcla de KO^tBu (0,45 g, 4,05 mmol) y MePPh₃Br (1,45 g, 4,05 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió compuesto **44** (en bruto, 0,81 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 30 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a reflujo con K₂CO₃ (0,34 g, 2,42 mmol) en THF (5 mL) durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc/MeOH, 5:5:0,5) para proporcionar el compuesto **45**
25 (0,13 g, 55% en dos etapas) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 317,00; C₁₈H₃₀NaO₃.

EJEMPLO 5

- 30 El compuesto **51**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 5 siguiente. El compuesto de partida **46** se puede preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **51** mediante el uso de una metodología similar.

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



a) NaIO_4 , THF; b) NaBH_4 , MeOH, CH_2Cl_2 ; c) 80% AcOH; d) TBSCl, imidazol, DMF; e) $\text{CH}_3\text{PPh}_3\text{Br}$, KO^tBu , THF; f) 80% AcOH; Bu_4NF , THF.

En general, la reacción del compuesto **46** con peryodato sódico en THF escinde de manera oxidativa el diol para proporcionar el compuesto **47**. La reducción con borohidruro sódico de los grupos aldehído proporciona el compuesto **48**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal y el grupo TBS para proporcionar el compuesto **49**. La reacción con TBSCl e imidazol en DMF protegió los hidroxilos para proporcionar el compuesto **1**. La olefinación mediante el uso de bromuro de metiltrifenilfosfonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **50**. El tratamiento con ácido acético al 80% seguido de una disolución a reflujo de Bu_4NF en THF elimina los grupos TBS para proporcionar el compuesto **51**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

10 Síntesis del compuesto 47

Una disolución de compuesto **46** (450 mg, 0,94 mmol), NaIO_4 (240 mg, 1,12 mmol), agua (2 mL) y THF (4 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 15:85) para proporcionar el compuesto **47** (140 mg, 31 %) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 48

Una disolución de compuesto **47** (1,32 g, 2,76 mmol), NaBH_4 (229 mg, 6,06 mmol), MeOH (17 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL) se agitó a 0 °C durante 4 horas, y después a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 2:3) para proporcionar el compuesto **48** (0,35 g, 26%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 49

Una mezcla de compuesto **48** (350 mg, 0,72 mmol) y ácido acético al 80% (20 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el disolvente residual se eliminó mediante co-distilación con tolueno para proporcionar el compuesto **49** (250 mg, 100%) en forma de un sólido amarillo.

Síntesis del compuesto 1

Una disolución de compuesto **49** (impuro, 0,72 mmol), TBSCl (382 mg, 2,54 mmol), imidazol (346 mg, 5,08 mmol) en DMF seca (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con agua, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos, 5:95) para proporcionar el compuesto **1** (374 mg, 78%).

Síntesis del compuesto 50

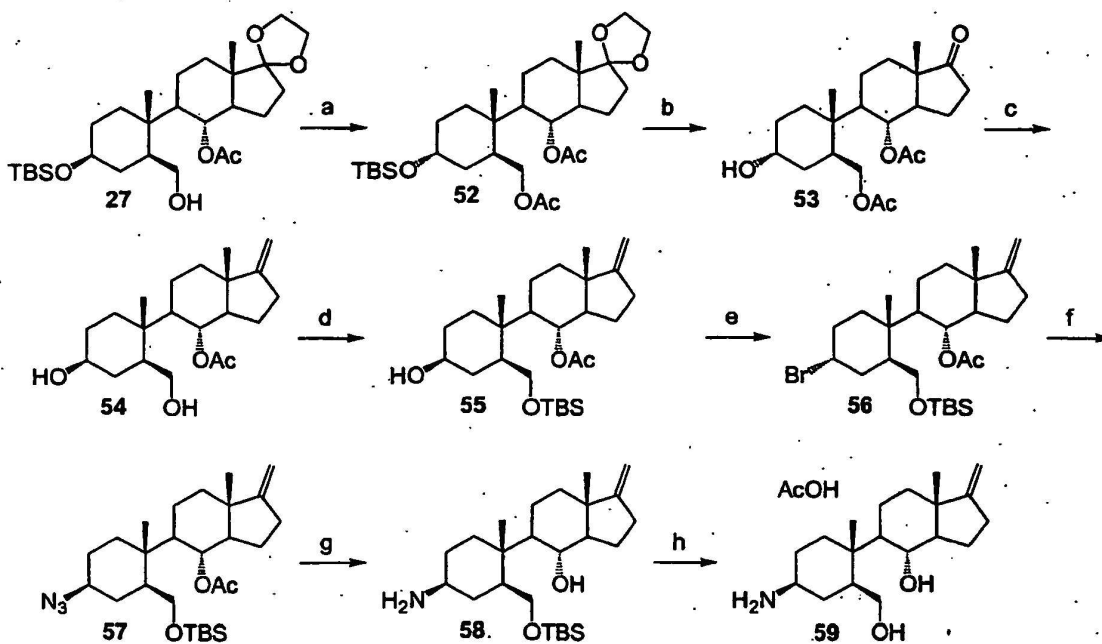
Una mezcla de KO^tBu (191 mg, 1,7 mmol) y MePPh₃Br (600 mg, 1,7 mmol) en THF (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió compuesto **1** (374 mg, 0,56 mmol) en THF (1,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, después se diluyó con agua (3 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa de EtOAc se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se eluyó a través de gel de sílice (EtOAc/hexanos, 1:99) para proporcionar el compuesto **50** (354 mg, 95%) en forma de un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto 51

Una mezcla de compuesto **50** (350 mg, 0,53 mmol) y ácido acético al 80% (10 mL) se calentó a 50 °C durante 6 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el disolvente residual se eliminó mediante co-distilación con tolueno. El residuo todavía contenía cierto material protegido con TBS, y por lo tanto el residuo se disolvió en THF (1 mL) y Bu₄NF (2,5 mL de una disolución 1,0 M en THF), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto **51** (119 mg, 70%) en forma de un sólido amarillo pálido: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 305,16; C₂₀H₃₂O₂, 287,19; C₂₀H₃₀O.

EJEMPLO 6

El compuesto **59**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 6 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **59** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **27** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 2.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6

a) Ac₂O, DMAP, piridina; **b)** 80% AcOH; **c)** CH₃PPh₃Br, KO^tBu, tolueno; **d)** TBSCl, DMAP, Et₃N, DMF; **e)** Br₂, Ph₃P, Et₃N, THF; **f)** NaN₃, NMP; **g)** LiAlH₄, THF **h)** 80% AcOH, 50°C

En general, la reacción del compuesto **27** con anhídrido acético y DMAP en piridina proporciona el compuesto **52**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal y el grupo TBS para proporcionar el compuesto **53**. La reacción con bromuro de metiltrifenilfosfonio y KO^tBu en tolueno introduce el grupo metilideno y elimina el grupo acilo del hidroxilo primario para proporcionar el compuesto **54**. El tratamiento con TBSCl, DMAP y Et₃N en DMF protege de manera selectiva el hidroxilo primario para proporcionar el compuesto **55**. El hidroxilo libre del compuesto **55** se convierte en el compuesto **56** de bromuro mediante el uso de bromo, trifenilfosfina y Et₃N en THF. El desplazamiento por azida del bromo mediante el uso de azida sódica en NMP proporciona el compuesto **57**. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF reduce la azida y elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **58**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS y forma la sal de acetato amónico para proporcionar el compuesto **59**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 52

Una disolución de compuesto **27** (3,08 g, 5,87 mmol), anhídrido acético (1,12 mL, 11,7 mmol) y DMAP (50 mg, 0,41 mmol) en piridina (25 mL) se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se paró después con salmuera (80 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa de EtOAc se lavó con salmuera (2 x 60 mL), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto **52** en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto 53

Una mezcla de compuesto **52** (en bruto, 5,87 mmol) y ácido acético al 80% (40 mL) se agitó a 50 °C durante 1 hora, después se co-distiló con tolueno (3 x 50 mL) y se concentró. El compuesto **53** en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto 54

Una mezcla de KO^tBu (2,02 g, 18,0 mmol) y MePPh₃Br (6,43 g, 18,0 mmol) en tolueno (45 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió compuesto **53** (en bruto, 5,87 mmol) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con una disolución saturada de NH₄Cl (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa de EtOAc se lavó con salmuera (80 mL), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se eluyó a través de gel de sílice (hexanos/acetona, 7:3) para proporcionar el compuesto **54** impuro.

Síntesis del compuesto 55

Una disolución de compuesto **54** (impuro, 2,85 mmol), TBSCl (490 mg, 3,25 mmol), DMAP (58 mg, 0,47 mmol) y Et₃N (600 µL, 4,3 mmol) en DMF seca (6 mL) se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (80 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **55** (480 mg, 45%).

Síntesis del compuesto 56

Se añadió bromo (80 µL, 1,6 mmol) a una disolución de Ph₃P (407 mg, 1,6 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos se añadió Et₃N (290 µL, 2,1 mmol) seguido de una disolución de compuesto **55** (480 mg, 1,03 mmol) en THF (5 mL). Después de 1,5 horas la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 95:5) para proporcionar el compuesto **56** (510 mg, 94%).

Síntesis del compuesto 57

Una disolución de compuesto **56** (510 mg, 0,97 mmol), NaN₃ (200 mg, 3,1 mmol) y NMP (8 mL) se calentó a 55 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (100 mL) y EtOAc (30 mL) y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 98:2) para proporcionar el compuesto **57** (197 mg, 41%).

Síntesis del compuesto 58

A una disolución de compuesto **57** (197 mg, 0,40 mmol) en THF a temperatura ambiente se le añadió LiAlH₄ (1 mL de una disolución 1,0 M en éter). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y después se añadió Na₂SO₄·10H₂O. La disolución se filtró y el sólido se lavó con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CHCl₃/MeOH/Et₃N, 90:8:2) para proporcionar el compuesto **58** (144 mg, 78 %).

Síntesis del compuesto 59

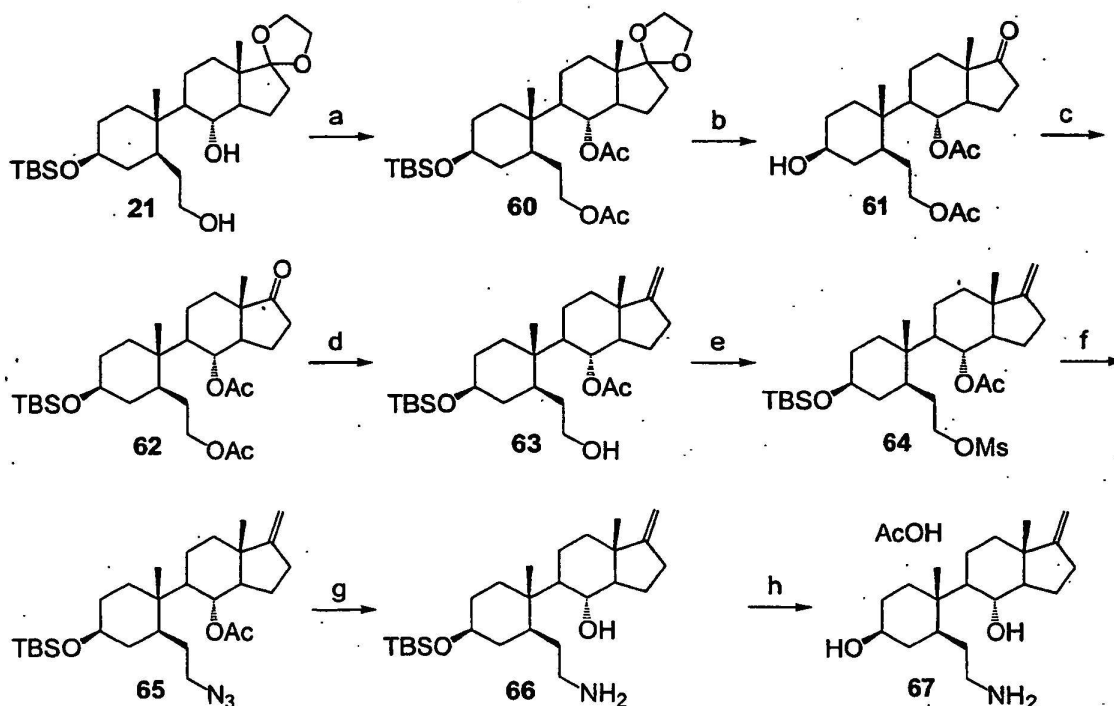
Una mezcla de compuesto **58** (114 mg, 0,27 mmol) y ácido acético al 80% (7 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con tolueno (3 x 50 mL) y se concentró para proporcionar el compuesto **59**.

(58 mg, 59%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 307,92; C₁₉H₃₄NO₂.

EJEMPLO 7

- 5 Los compuestos **67** y **68**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 7 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **67** y **68** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **21** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 1.

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



a) Ac₂O, piridina; b) 80% AcOH, 50°C; c) TBSCl, imidazol, DMF; d) MePPh₃Br, KO^tBu, tolueno; K₂CO₃, MeOH, reflujo; e) MsCl, piridina; f) NaN₃, DMF, 60°C; g) LiAlH₄, THF; h) 80% AcOH, 50°C.

- 10 En general, el tratamiento del compuesto **21** con anhídrido acético en piridina (para proteger los hidroxilos libres) proporciona el compuesto **60**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el cetal y los grupos TBS para proporcionar el compuesto **61**. El tratamiento con TBSCl e imidazol en DMF protege el hidroxilo libre en el compuesto **62**. La olefinación del compuesto **62** con bromuro de metiltrifenilfosfonio y KO^tBu en tolueno introduce el grupo metilideno. En algunos casos, las condiciones de olefinación dan como resultado la eliminación del acetato del hidroxilo primario, lo que proporciona un compuesto tal como **63**. El acetato primario se puede hidrolizar de manera selectiva mediante la reacción con K₂CO₃ en metanol a reflujo. El hidroxilo libre del compuesto **63** se convierte en el compuesto **64** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. La azidación mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **65** de azida. La reducción con hidruro de litio y aluminio de la azida en THF proporciona el compuesto **66** de amina. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS y forma la sal de acetato amónico para proporcionar el compuesto **67**.

- 20 Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **60**

- 25 A una disolución de compuesto **21** (0,686 g, 1,42 mmol) en piridina (5 mL) se le añadió anhídrido acético (0,94 mL, 9,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La disolución se diluyó con EtOAc (25 mL) y se lavó con salmuera (2 x 20 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **60** en bruto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 61

Una mezcla de compuesto **60** (en bruto, 1,42 mmol) y ácido acético al 80% (15 mL) se agitó a 50 °C durante 2 horas, después se diluyó con tolueno (2 x 20 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:2) para proporcionar el compuesto **61** (0,479 g, 87%) en forma de un sólido blanco.

5 Síntesis del compuesto 62

Una disolución de compuesto **61** (0,971 g, 2,38 mmol), TBSCl (0,716 g, 4,75 mmol) e imidazol (0,647 g, 9,51 mmol) en DMF seca (10 mL) se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (50 mL) y se lavó con salmuera (2 x 20 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 4:1) para proporcionar el compuesto **62** (1,218 g, 98%) en forma de un aceite viscoso amarillo pálido.

10 Síntesis del compuesto 63

Una mezcla de KO^tBu (5,00 g, 42,3 mmol) y MePPh₃Br (15,1 g, 42,3 mmol) en tolueno (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo argón, y después se añadió una disolución de compuesto **62** (en bruto, 14,1 mmol) en 100 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se paró con una disolución saturada de NaHCO₃ (75 mL) y agua (75 mL). La disolución se diluyó adicionalmente con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc (4 x 100 mL). La disolución de los extractos combinados se lavó con salmuera (2 x 100 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc; 100:0, después 9:1, después 4:1) para proporcionar el compuesto de diacetato (4,5 g, 62%) en forma de un aceite amarillo y el compuesto **63** (1,8 g, 27%) en forma de un aceite amarillo.

Una disolución del compuesto de diacetato (4,5 g, 8,6 mmol), K₂CO₃ (4,78 g, 34,6 mmol) y metanol (100 mL) se calentó a reflujo bajo argón. Después de 75 minutos la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite mediante elución con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y se disolvió en EtOAc (250 mL), después se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 100:0, después 19:1, después 9:1) para proporcionar el compuesto **63** (3,2 g, 47%) en forma de una espuma amarilla.

25 Síntesis del compuesto 64

A una disolución de compuesto **63** (3,17 g, 6,62 mmol) en piridina (50 mL) y CH₂Cl₂ (0,5 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,02 mL, 13,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se paró con una disolución saturada de NaHCO₃ (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 mL). La disolución de extractos combinados se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se concentró a partir de tolueno para proporcionar el compuesto **64** en bruto, que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 Síntesis del compuesto 65

Una disolución de compuesto **64** (en bruto, 6,62 mmol) y NaN₃ (646 mg, 9,93 mmol) en DMF (40 mL) se calentó bajo argón a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (4 x 100 mL). La disolución de extractos combinados se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 100:0, después 98:2) para proporcionar el compuesto **65** (2,56 g, 77% para 2 etapas) en forma de un aceite amarillo.

40 Síntesis del compuesto 66

Una disolución de LiAlH₄ (3,85 mL de una disolución 1,0 M en THF) se añadió a una disolución de compuesto **65** (647 mg, 1,28 mmol) en THF (15 mL) bajo argón. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se paró con Na₂SO₄·10H₂O y se diluyó con THF (10 mL). Después de 30 minutos la disolución se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 100:0:0, después 95:5:0, después 90:10:0, después 95:5:2) para proporcionar el compuesto **66** (324 mg, 58%) en forma de un aceite incoloro.

45 Síntesis del compuesto 67

Una disolución de compuesto **66** (320 mg, 0,734 mmol) y ácido acético al 80% (25 mL) se calentó a 50 °C durante 3 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa (H₂O, después H₂O/MeOH/AcOH 50:50:2). La concentración a partir de MeOH/MeCN proporcionó el compuesto **67** (244 mg, 87%) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 322,12; C₂₀H₃₆NO₂.

50 Síntesis del compuesto 68

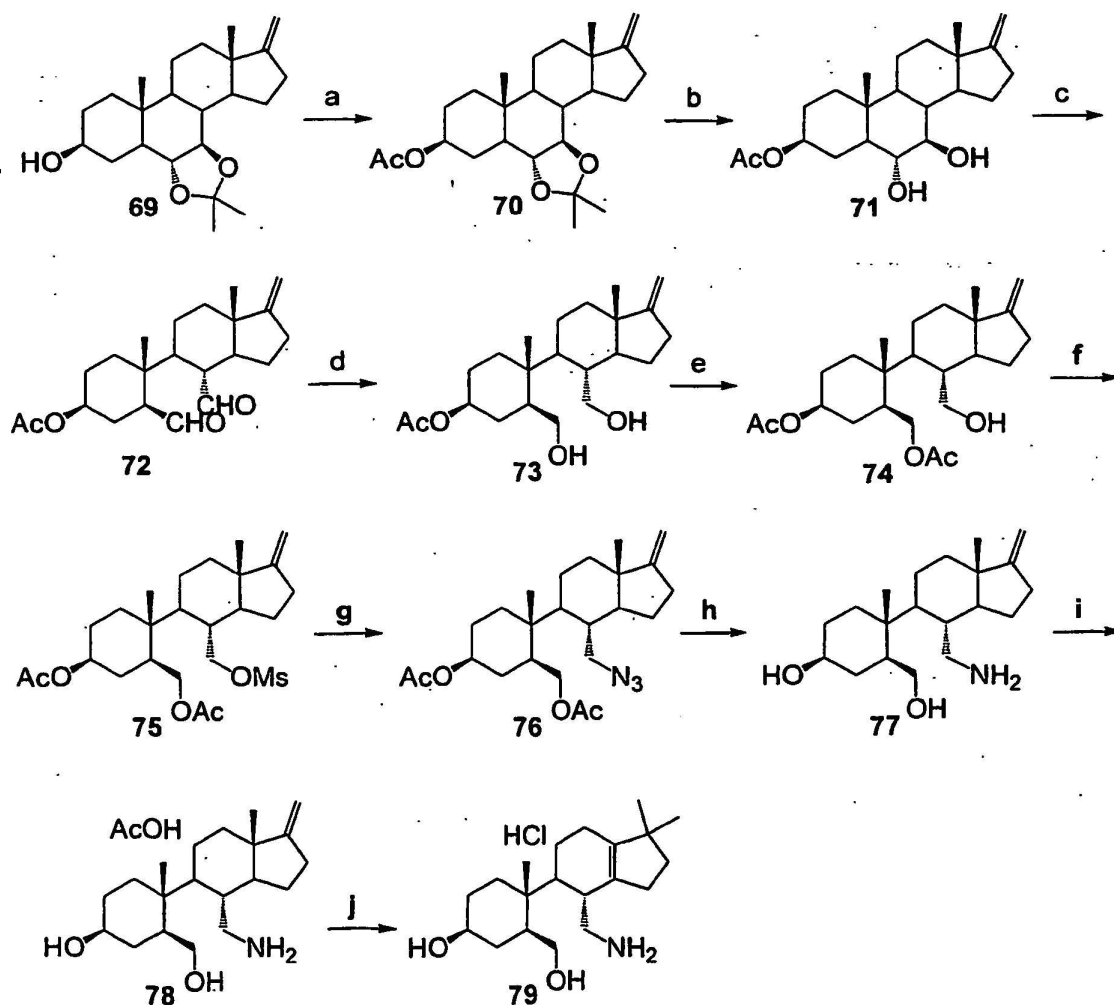
Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **67**, con la excepción de la olefinación mediante EtPPh₃Br, se preparó el compuesto **68** (75 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del

22% partiendo del compuesto **62**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 336,16; C₂₁H₃₈NO₂.

EJEMPLO 8

- 5 Los compuestos **77-81**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 8 siguiente. Los compuestos de partida tales como **69** se pueden preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **77-81** mediante el uso de una metodología similar.

ESQUEMA DE REACCIÓN 8



- 10 a) Ac₂O, DMAP, piridina; b) 80% AcOH; c) NaIO₄, THF; d) NaBH₄, MeOH, THF;
 e) Ac₂O, DMAP, piridina; f) MsCl, piridina; g) NaN₃, DMF; h) LiAlH₄, THF;
 i) 80% AcOH; j) HCl, agua, MeOH, 65 °C.

En general, la reacción del compuesto **69** con anhídrido acético y DMAP en piridina proporciona el compuesto **70**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo acetónido para proporcionar el compuesto **71**. La reacción con peryodato sódico en THF escinde de manera oxidativa el diol para proporcionar el compuesto **72**. La reducción con borohidruro sódico de los grupos aldehído proporciona el compuesto **73**. La reacción con anhídrido acético y DMAP en piridina protege selectivamente el hidroxilo primario para proporcionar el compuesto **74**. El hidroxilo libre se convierte en el compuesto **75** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. La reacción con azida sódica en DMF proporciona el compuesto **76** de azida. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF reduce la azida y elimina los grupos acilo para proporcionar el compuesto **77**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma el compuesto **78** en forma de la sal de acetato amónico. La reacción de un compuesto tal como **78** con HCl en agua y MeOH facilita la migración del grupo 18-metilo a C17 para proporcionar un compuesto tal como **79**. El tratamiento cuidadoso del

compuesto **77** con HCl en MeCN y agua forma la sal de cloruro amónico del compuesto **77** (es decir, el compuesto **80**).

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 70

- 5 Una disolución de compuesto **69** (6,9 g, 19,1 mmol), anhídrido acético (3,62 mL, 38,3 mmol) y DMAP (0,23 g, 1,9 mmol) en piridina (50 mL) se agitó durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (150 mL) y se extrajo con EtOAc (600 mL) y se lavó con salmuera (2 x 200 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **70** en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

Síntesis del compuesto 71

- 10 Una mezcla de compuesto **70** (en bruto, 19,1 mmol) y ácido acético al 80% (50 mL) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La disolución se concentró para proporcionar el compuesto **71** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 72

- 15 Una disolución de compuesto **71** (en bruto, 19,1 mmol), NaIO₄ (8,19 g, 38,3 mmol), agua (53 mL) y THF (106 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **72** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 73

- 20 Una disolución de compuesto **72** (en bruto, 19,1 mmol), NaBH₄ (1,45 g, 38,3 mmol), THF (120 mL) y MeOH (40 mL) se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente ácido acético al 80% (62 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con EtOAc (400 mL) y después se lavó con salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **73** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 74

- 25 Una disolución de compuesto **73** (en bruto, 19,1 mmol), anhídrido acético (2,1 mL, 22,0 mmol) y DMAP (230 mg, 1,9 mmol) en piridina (65 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 5:1 después 4:1 después 7:3) para proporcionar el compuesto **74** (4,9 g, 63%).

Síntesis del compuesto 75

- 30 A una disolución de compuesto **74** (4,9 g, 12,1 mmol) en piridina (40 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,68 mL, 21,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se diluyó con EtOAc (400 mL) y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **75** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 76

- 35 Una mezcla de compuesto **75** (en bruto, 12,1 mmol) y NaN₃ (1,57 g, 24,1 mmol) en DMF (100 mL) se calentó bajo argón a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (400 mL) y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 8:2) para proporcionar el compuesto **76** (4,8 g, 92% para 2 etapas).

Síntesis del compuesto 77

- 40 Una disolución de LiAlH₄ (44,5 mL de una disolución 1,0 M en Et₂O) se añadió a una disolución enfriada en hielo de compuesto **76** (4,8 g, 11,1 mmol) en THF (111 mL). Después de 10 minutos la disolución continuó a temperatura ambiente durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se paró con Na₂SO₄·10H₂O. Después de 15 minutos, la disolución se diluyó con EtOAc (100 mL), se agitó durante otros 20 minutos a temperatura ambiente, y después se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **77** (3,8 g, cuantitativo) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 78

- 45 Una disolución de compuesto **77** (1,00 g, 2,93 mmol) y ácido acético al 80% (15 mL) se calentó a 40 °C durante 1 hora, y después se concentró. El disolvente residual se eliminó mediante codestilación con tolueno. El residuo se

trituro en éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto **78** (923 mg, 83%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 321,95; C₂₀H₃₆NO₂.

Síntesis del compuesto **79**

- 5 Una disolución de compuesto **78** (600 mg, 1,57 mmol), HCl concentrado (5 gotas), agua (1 mL) y MeOH (9 mL) se calentó a 65 °C durante 5 días, y después se concentró. El residuo se trituró en MeCN y se filtró para proporcionar el compuesto **79** (504 mg, 90%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 322,2; C₂₀H₃₆NO₂.

Síntesis del compuesto **80**

- 10 A una suspensión de compuesto **77** (0,1 g, 0,3 mmol) en MeCN (2 mL) se le añadió HCl (337 µL de una disolución 1,0 M en Et₂O). Después de 15 minutos la disolución se filtró para proporcionar la sal de cloruro de amonio del compuesto **77**, es decir, el compuesto **80** (76 mg, 72%) en forma de un polvo blanco.

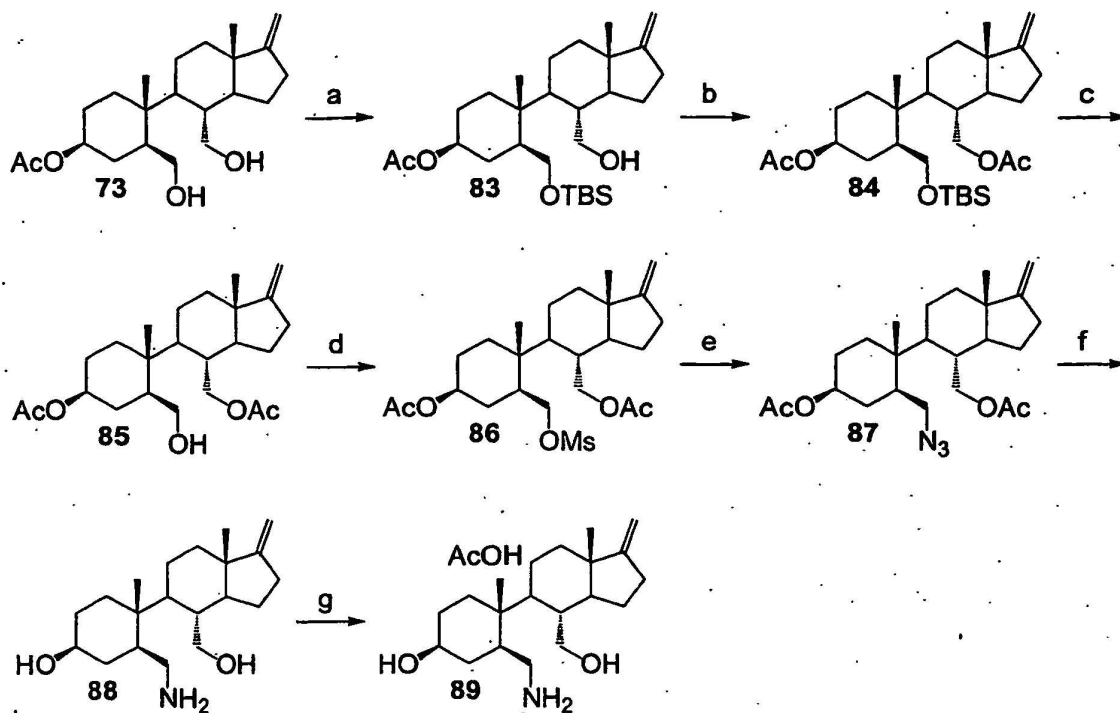
Síntesis del compuesto **81**

- 15 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **80**, se preparó el compuesto **81** (0,646 g) en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 37% partiendo del compuesto de etilideno análogo al compuesto **69**. La etapa de formación de la sal difirió en que el compuesto se aisló mediante codestilación de la disolución de ácido residual mediante el uso de MeOH: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 335,89; C₂₁H₃₈NO₂.

EJEMPLO 9

- 20 Los compuestos **88** y **89**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 9 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **88-89** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **73** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 8.

ESQUEMA DE REACCIÓN 9



a) TBSCl, imidazol, DMF; b) Ac₂O, DMAP, piridina; c) Bu₄NF, THF; d) MsCl, piridina; e) NaN₃, DMF; f) LiAlH₄, THF; g) 80% AcOH.

En general, la reacción del compuesto **73** con TBSCl e imidazol en DMF proporciona el compuesto **83**. La reacción con anhídrido acético y DMAP en piridina protege el hidroxilo libre restante para proporcionar el compuesto **84**. La reacción con fluoruro de tetrabutilamonio elimina el grupo TBS para proporcionar el compuesto **85**. El hidroxilo libre se convierte en el compuesto **86** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. La reacción con azida sódica en DMF proporciona el compuesto **87** de azida. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF reduce la azida y elimina los grupos acilo para proporcionar el compuesto **88**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal de acetato de amonio para proporcionar el compuesto **89**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 83

10 Una disolución de compuesto 73 (2,9 g, 7,92 mmol), TBSCl (1,32 g, 8,76 mmol), imidazol (813 mg, 11,9 mmol) y DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con tolueno (100 mL). La capa de tolueno se lavó con salmuera (40 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **83** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Síntesis del compuesto 84

Una disolución de compuesto **83** (en bruto, 7,96 mmol), anhídrido acético (2,25 mL, 23,9 mmol) y DMAP (100 mg, 0,82 mmol) en piridina (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **84** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Síntesis del compuesto 85

Una disolución de compuesto **84** (en bruto, 7,96 mmol), Bu₄NF (12 mL de una disolución 1,0 M en THF) y THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 3:7) para proporcionar el compuesto **85** (2,06 g, 64%).

25 Síntesis del compuesto 86

A una disolución de compuesto **85** (1,06 g, 2,61 mmol) en piridina (12 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (400 µL, 5,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paró con agua y se extrajo con EtOAc. La disolución se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **86** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 Síntesis del compuesto 87

Una mezcla de compuesto **86** (en bruto, 2,61 mmol) y NaN₃ (1,0 g, 15 mmol) en DMF (15 mL) se calentó bajo argón a 95 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **87** (575 mg, 89%).

Síntesis del compuesto 88

Una disolución de LiAlH₄ (3,2 mL de una disolución 1,0 M en THF) se añadió a una disolución enfriada en hielo de compuesto **87** (274 mg, 0,635 mmol) en THF (3 mL). Después de 10 minutos la disolución continuó a temperatura ambiente durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se paró con Na₂SO₄·10H₂O. Después de 15 minutos la disolución se filtró, y el filtrado se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/H₂O/NH₄OH 7:2:1:0:15, después 7:2:1:0,2, después 7:2:1:0,3) proporcionó el compuesto **88** (135 mg, 66%).

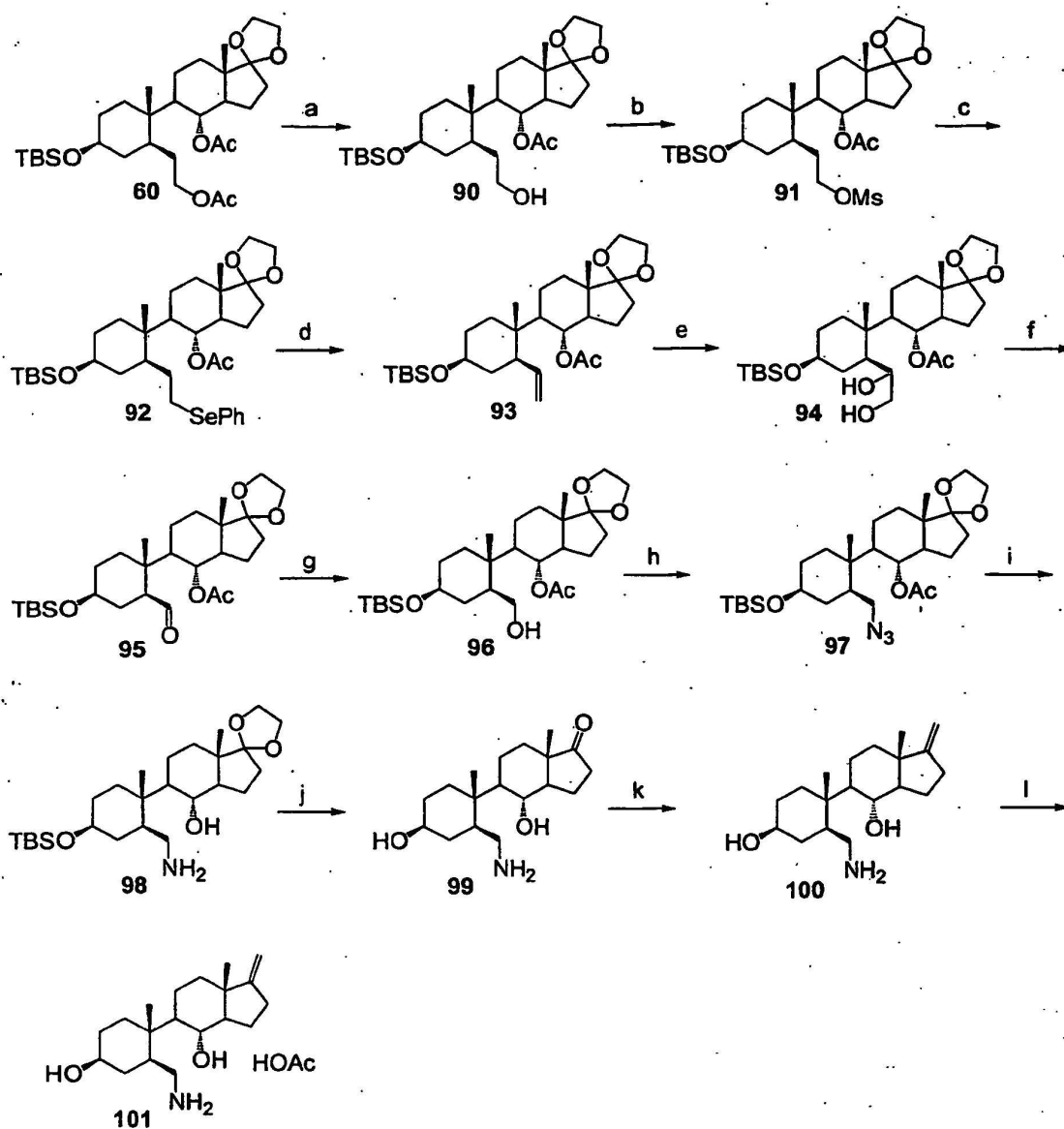
Síntesis del compuesto 89

45 Una disolución de compuesto **88** (135 mg, 0,42 mmol) y ácido acético al 80% (3 mL) se calentó a 40 °C durante 30 minutos, y después se concentró. El disolvente residual se eliminó mediante codestilación con metanol para proporcionar el compuesto **89** (158 mg, 99%) en forma de una espuma de color amarillo pálido. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 322,11; C₂₀H₃₆NO₂.

EJEMPLO 10

50 Los compuestos **100** y **101**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 10 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **100** y **101** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida 60 se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 7.

ESQUEMA DE REACCIÓN 10



a) K_2CO_3 , H_2O , MeOH, $55^\circ C$; b) MsCl, piridina; c) $(SePh)_2$, $NaBH_4$, EtOH, $50^\circ C$; d) 30% H_2O_2 , THF, $65^\circ C$; e) NMO, OsO_4 , H_2O , $tBuOH$, THF; f) $Pb(OAc)_4$, CH_2Cl_2 ; g) $NaBH_4$, MeOH/THF; h) DIAD, DPPA, Ph_3P THF; i) LAH, THF; j) HCl 2 N, THF; k) Ph_3PMeBr , KO^tBu , THF; l) HOAc

En general, la hidrólisis selectiva del acetato primario del compuesto **60** mediante el uso de K_2CO_3 proporciona el compuesto **90**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **91** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento del mesilato mediante selenuro de fenilo proporciona el compuesto **92**. La eliminación oxidativa mediante el uso de peróxido de hidrógeno proporciona el compuesto **93** de olefina. La osmolación proporciona el compuesto **94** dihidroxilado, que después se escinde de manera oxidativa mediante tetraacetato de plomo para proporcionar el compuesto **95**. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **96** de alcohol. La azidación mediante el uso de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), difenilfosforil azida (DPPA) y Ph_3P en THF proporciona el compuesto **97** de azida. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF reduce la azida y elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **98**. El tratamiento con HCl elimina tanto el grupo TBS como el cetal cíclico para proporcionar el compuesto **99**. La olefinación mediante el uso de bromuro de metiltrifenilfosfonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **100**. El tratamiento con ácido acético forma la sal de acetato de amonio para proporcionar el compuesto **101**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 90

5 Una mezcla de compuesto **60** (12,7 g, 22,4 mmol), K_2CO_3 (9,38 g, 67,2 mmol), MeOH (250 mL) y agua (94 mL) se agitó a 55 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, después dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto **90** (10,16 g, 86%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 91

10 A una disolución de compuesto **90** (10,14 g, 19,3 mmol) en piridina (50 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de metano-sulfonilo (2,69 mL, 34,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL). Las porciones acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró para proporcionar el compuesto **91** (11,3 g, 97%) en forma de una espuma blanca que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 92

20 A una mezcla agitada de diselenuro de difenilo (7,04 g, 22,1 mmol) y EtOH (100 mL) a 0 °C, se le añadió $NaBH_4$ (1,69 g, 44,2 mmol) por partes a lo largo de 7 minutos, después de 5 minutos la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La disolución resultante se añadió a través de una cánula a una suspensión espesa de compuesto **91** en EtOH (175 mL), lavando con EtOH (25 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 35 minutos. La mezcla se enfrió, se añadió agua (70 mL) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (400 mL) y se lavó con agua (100 mL), y después con salmuera (100 mL). Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto **92** (10,6 g, 87%) en forma de una espuma amarilla.

Síntesis del compuesto 93

30 Una mezcla de compuesto **92** (10,2 g, 15,4 mmol) y una disolución de H_2O_2 al 30% en THF (4500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, y después a 65 °C durante 40 minutos. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con salmuera (200 mL), y después con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (200 mL). Las porciones acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 100 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1; EtOAc) para proporcionar el compuesto **93** (5,86 g, 75%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 94

35 A una disolución de compuesto **93** (4,81 g, 9,49 mmol) en THF (90 mL), se le añadió $tBuOH$ (30 mL) y agua (9 mL), NMO (1,72 g, 14,2 mmol) y OsO_4 (3,0 mL de una disolución en agua al 4%, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se añadió una disolución de $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (1,75 g) en agua (30 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con salmuera (350 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (200 mL, 2 x 125 mL, 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto **94** (5,70 g) en forma de una espuma marrón claro que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 95

45 A una disolución de compuesto **94** (5,70 g) en CH_2Cl_2 (100 mL) se le añadió $Pb(OAc)_4$ (4,43 g, 9,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, después se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1, 4:1) para proporcionar el compuesto **95** (4,21 g, 85% a partir de INT1660) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 96

50 A una disolución agitada de compuesto **95** (300 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de MeOH/THF (2 mL/7 mL) a 0 °C se le añadió $NaBH_4$ (45 mg, 1,2 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió más $NaBH_4$ (89 mg, 2,4 mmol) en porciones a lo largo de 4 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y la reacción se paró con agua (1 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó dos veces con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 6:4) para proporcionar el compuesto **96** con un rendimiento del 82%.

Síntesis del compuesto 97

Mediante el uso de los métodos descritos en el procedimiento del Método B del Ejemplo 12 siguiente para la síntesis del compuesto **116**, se preparó el compuesto **97** a partir del compuesto **96**. El compuesto **97** en bruto se sometió a cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 8:2), y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 98

- 5 A una disolución agitada de compuesto **97** impuro (0,59 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (5,8 mL, 5,8 mmol) gota a gota. Después de 25 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes Na₂SO₄ 10H₂O sólido (1,86 g, 5,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante otros 20 min antes de llevar a cabo la filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/Et₃N, 9:1:0,5) para proporcionar el compuesto **98** (150 mg, 59% a partir del compuesto **96**) en forma de una goma clara.

Síntesis del compuesto 99

- 15 Una mezcla de compuesto **98** (150 mg, 0,32 mmol) y HOAc al 80% (5 mL) se agitó a 40 °C durante 7 horas. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y se secaron a vacío. El compuesto **99** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto 100

- 20 Una mezcla de MePPh₃Br (1,26 g, 3,5 mmol) y KO^tBu (395 mg, 3,5 mmol) en THF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió a una mezcla del compuesto **99** obtenido anteriormente en THF (5 mL) y DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se paró con NH₄Cl saturado (0,25 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y MeOH (5 mL) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/Et₃N, 6:3:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **100** (47 mg, 47% a partir del compuesto **98**).

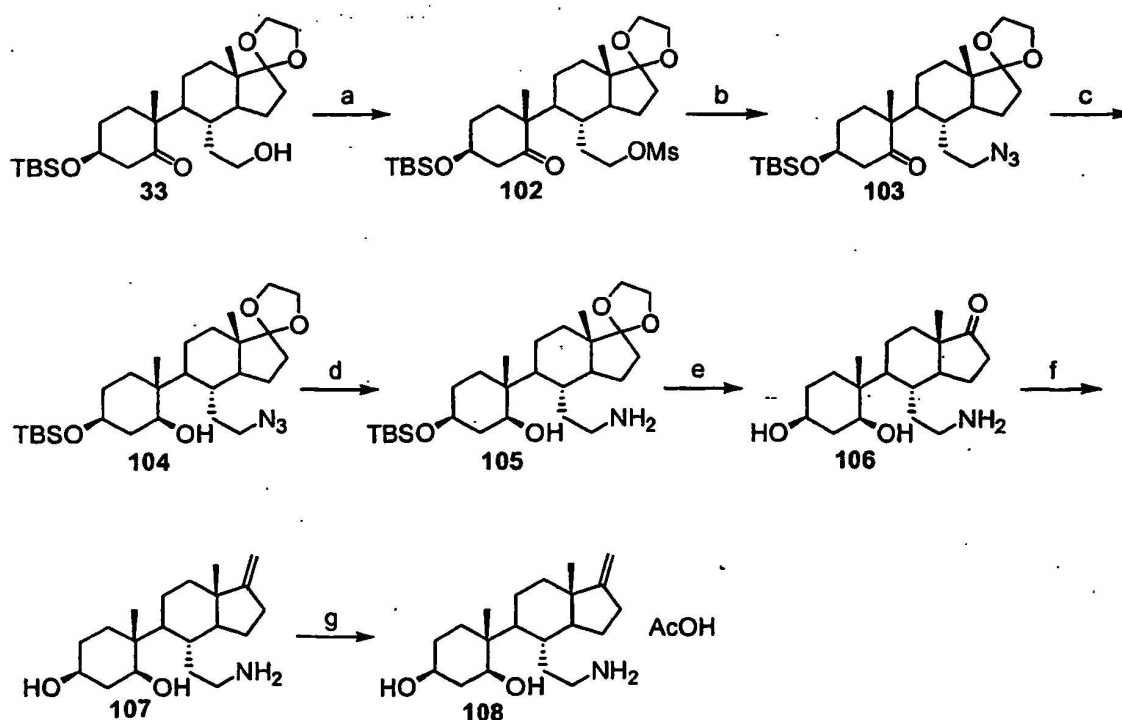
Síntesis del compuesto 101

- 25 Una disolución de compuesto **100** (47 mg, 0,15 mmol) en HOAc al 80% se agitó a temperatura ambiente durante unos cuantos minutos y después los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El residuo se co-evaporó con MeOH varias veces. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se trató con una pequeña cantidad de acetonitrilo. El producto precipitó y el sobrenadante se eliminó con una piqueta. El sólido obtenido se secó a vacío para proporcionar el compuesto **101** (35 mg, 62%) en forma de un polvo pálido: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 308,06; C₁₉H₃₄NO₂.

30 **EJEMPLO 11**

Los compuestos **107-108**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 11 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **107-108** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **33** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 11



a) MsCl, piridina; b) NaN₃, DMF, 40°C; c) NaBH₄, MeOH, THF; d) PPh₃, H₂O, THF, 40°C; e) HCl 2 N, THF; f) MePPh₃Br, KO^tBu, THF, DMF; g) 80% AcOH.

En general, el hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **102** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento con azida del mesilato mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **103**. El borohidruro sódico reduce selectivamente el carbonilo para proporcionar el compuesto **104**. La reducción de la azida mediante el uso de PPh₃ y agua en THF proporciona el compuesto **105**. El tratamiento con HCl elimina el grupo TBS y el cetal cíclico para proporcionar el compuesto **106**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **107**. El tratamiento con ácido acético forma la sal de acetato de amonio para proporcionar el compuesto **108**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

10 Síntesis del compuesto **102**

A una disolución de compuesto **33** (15,0 g, 31,2 mmol) en piridina (100 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (4,35 mL, 56,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (400 mL), se lavó con agua (2 x 100 mL) y después salmuera (2 x 100 mL), después se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1, 1:1) para proporcionar el compuesto **102** (12,8 g, 78%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto **103**

Una mezcla de compuesto **102** (0,800 g, 1,43 mmol) y NaN₃ (0,190 g, 2,89 mmol) en DMF seca (15 mL) se agitó a 50 °C durante 3 horas, y después a 40 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (80 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 30 mL). La porción orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos; hexanos/EtOAc, 19:1, 9:1, 4:1) para proporcionar el compuesto **103** (0,476 g, 66%) en forma de un aceite amarillo.

Síntesis del compuesto **104**

5 A una disolución agitada de compuesto **103** (0,473 g, 0,935 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (5 mL) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (0,286 g, 7,48 mmol) en porciones a lo largo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con agua (50 mL), y después se extrajo con EtOAc (30 mL, 2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1, 4:1) para proporcionar el compuesto **104** (0,349 g, 73%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 105

10 Una mezcla de compuesto **104** (0,346 g, 0,681 mmol), PPh₃ (0,542 g, 2,04 mmol), agua (1 mL) y THF (20 mL) se agitó a 40 °C durante la noche y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1; CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N, 9:1:0,2) para proporcionar el compuesto **105** (0,336 g, cuantitativo) en forma de un vidrio incoloro.

Síntesis del compuesto 106

15 Una mezcla de compuesto **105** (0,050 g, 0,10 mmol) y HCl 2 N (1 mL, 2 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró. A una disolución del residuo en CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 8 mL) se le añadió carbonato asociado a poliestireno macroporoso (0,105 g, 0,300 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, lavando con CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 3 x 5 mL) y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto **106** (0,032 g, 94%) en forma de un aceite incoloro.

Síntesis del compuesto 107

20 Una mezcla de KO^tBu (0,339 g, 2,87 mmol) y MePPh₃Br (1,02 g, 2,87 mmol) en THF (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y después se añadió una disolución de compuesto **106** (0,116 g, 0,359 mmol) en THF (6 mL) y DMF (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con una disolución saturada de NH₄Cl (4 mL), se diluyó con MeOH (10 mL), se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con EtOAc (3x10 mL) y MeOH (2x10 mL). Los lavados combinados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH; EtOAc/MeOH/H₂O/Et₃N) para proporcionar el compuesto **107** (0,024 g, 21 %) en forma de un vidrio incoloro.

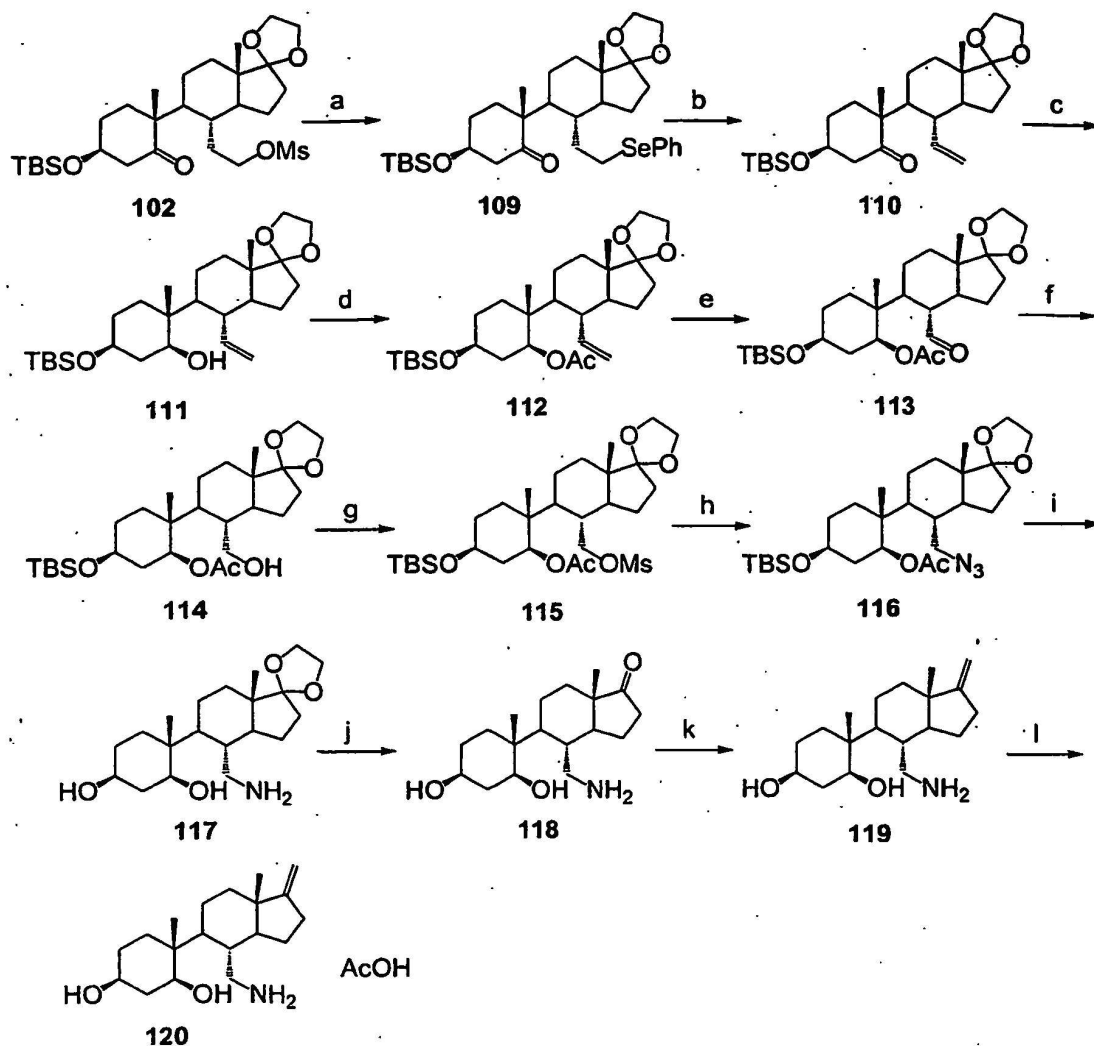
Síntesis del compuesto 108

30 Una mezcla de compuesto **107** (0,035 g, 0,11 mmol) y ácido acético al 80% (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró tres veces. La precipitación a partir de ACN/MeOH proporcionó el compuesto **108** (0,036 g, 86%) en forma de un sólido amarillo: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 322,24; C₂₀H₃₆NO₂.

EJEMPLO 12

35 Los compuestos **119-120**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 12 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **119-120** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **102** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 11.

ESQUEMA DE REACCIÓN 12



a) $(\text{SePh})_2$, NaBH_4 , EtOH , 50°C ; b) 30% H_2O_2 , THF , 65°C ; c) NaBH_4 , MeOH , THF ; d) Ac_2O , DMAP , piridina; e) O_3 , MeOH , CH_2Cl_2 , -78°C ; Me_2S ; f) NaBH_4 , MeOH/THF ; g) MsCl , piridina; h) NaN_3 , DMF , 60°C ; i) LAH , THF ; j) HCl 2 N, THF ; k) MePPh_3Br , KO^tBu , THF ; l) AcOH

En general, el desplazamiento del mesilato mediante selenuro de fenilo proporciona el compuesto **109**. La eliminación oxidativa mediante el uso de peróxido de hidrógeno proporciona el compuesto **110** de olefina. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **111** de alcohol. La reacción con anhídrido acético y DMAP en piridina proporciona el compuesto **112**. La ozonización proporciona el compuesto **113** de aldehído. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **114**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **115** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento con azida del mesilato mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **116**. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF reduce la azida y elimina tanto el grupo acilo como el grupo TBS para proporcionar el compuesto **117**. El tratamiento con HCl eliminó el cetral cíclico para proporcionar el compuesto **118**. La olefinación mediante el uso de MePPh_3Br y KO^tBu en THF proporcionó el compuesto **119**. El tratamiento con ácido acético forma la sal de acetato de amonio para proporcionar el compuesto **120**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 109

A una mezcla agitada de diselenuro de difenilo (7,25 g, 22,8 mmol) y EtOH (100 mL) a 0 °C se le añadió por partes NaBH₄ (1,74 g, 45,5 mmol), después de 5 minutos la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. La disolución resultante se añadió a través de una cánula a una suspensión espesa de compuesto **102** en EtOH (175 mL), lavando con EtOH (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 50 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió, se añadió agua (80 mL) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (500 mL) y se lavó con salmuera (2 x 100 mL). Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (200 mL), y la porción de EtOAc se lavó con salmuera (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **109** (8,9 g, 75%) en forma de un sólido amarillo claro.

Síntesis del compuesto 110

Una mezcla de compuesto **109** (0,907 g, 1,46 mmol) y disolución de H₂O₂ al 30% en THF (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 65 °C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (60 mL) y se lavó con salmuera (30 mL), y después con una disolución saturada de NaHCO₃ (40 mL). Las porciones acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc (2 x 20 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos; hexanos/EtOAc, 7:1) para proporcionar el compuesto **110** (0,447 g, 66%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 111

A una disolución agitada de compuesto **110** (3,82 g, 8,26 mmol) en THF (75 mL) y MeOH (25 mL) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (1,06 g, 27,7 mmol) en porciones a lo largo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C y se paró con agua (200 mL), y después se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto **111** (3,76 g, 98%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 112

A una disolución de compuesto **111** (5,36 g, 11,5 mmol) y DMAP (0,282 g, 2,31 mmol) en piridina (85 mL) se le añadió anhídrido acético (10,9 mL, 115 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (350 mL) y se lavó con agua (120 mL). La porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 125 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **112** (5,37 g, 92%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 113

Una disolución de compuesto **112** (4,84 g, 9,55 mmol) en CH₂Cl₂ (75 mL) y MeOH (25 mL) se trató con ozono a -78 °C durante 3,5 horas. Se hizo burbujear nitrógeno a -78 °C durante 10 minutos, después se añadió sulfuro de dimetilo (12 mL, 164 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, después el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y después con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto **113** (4,59 g, 94%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 114

A una disolución agitada de compuesto **113** (300 mg, 0,59 mmol) en una mezcla de MeOH/THF (2 mL/7 mL) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (64 mg, 1,7 mmol). Después de 15 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió más NaBH₄ (20 mg, 0,53 mmol). La mezcla se agitó durante otros 50 min antes de enfriarla a 0 °C, y la reacción se paró con agua (5 mL). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó dos veces con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto **114** en bruto (299 mg, 99%). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto 115

A una disolución agitada de compuesto **114** (103 mg, 0,2 mmol) en piridina a 0 °C se le añadió MsCl (0,1 mL, 0,9 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, después se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto **115** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto 116

Método A

Una mezcla de compuesto **115** obtenido anteriormente y NaN_3 (46 mg, 0,7 mmol) en DMF (1,6 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (150 mL) y se lavó con salmuera. Los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con tolueno. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **116** (45 mg, 43% a partir de INT1861) en forma de una goma pálida.

Método B

A una disolución agitada de compuesto **114** (293 mg, 0,57 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se le añadió Ph_3P (329 mg, 1,25 mmol), DIAD (0,25 mL, 1,27 mmol), y DPPA (0,27 mL, 1,25 mmol). Después de 10 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con agua (20 mL), y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron y se lavaron con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **116** (275 mg, 89%) en forma de una goma pálida.

15 Síntesis del compuesto 117

A una disolución agitada de compuesto **116** (128 mg, 0,24 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (0,95 mL, 0,95 mmol) gota a gota. Después de 10 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ sólido (308 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante otros 20 min antes de llevar a cabo la filtración a través de Celite. El filtrado se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/ Et_3N , 7:2:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **117** (45 mg, 53%).

25 Síntesis del compuesto 118

Una mezcla de compuesto **117** (45 mg, 0,13 mmol) y HCl 2 N (1 mL) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/ Et_3N , 7:2:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **118** (50 mg, con trazas de Et_3N).

Síntesis del compuesto 119

Una mezcla de MePPh_3Br (457 mg, 1,28 mmol) y KO^tBu (144 mg, 1,28 mmol) en THF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 40 min y después se añadió a una mezcla de compuesto **118** (50 mg, 0,16 mmol) en THF (3 mL) y DMF (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se paró con NH_4Cl saturado (2 mL). Después de agitar durante unos cuantos minutos, la mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria. La pasta residual se extrajo repetidamente con EtOAc y se filtró. Los filtrados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/ Et_3N , 7:2:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **119** (24 mg, 63% a partir del compuesto **117**).

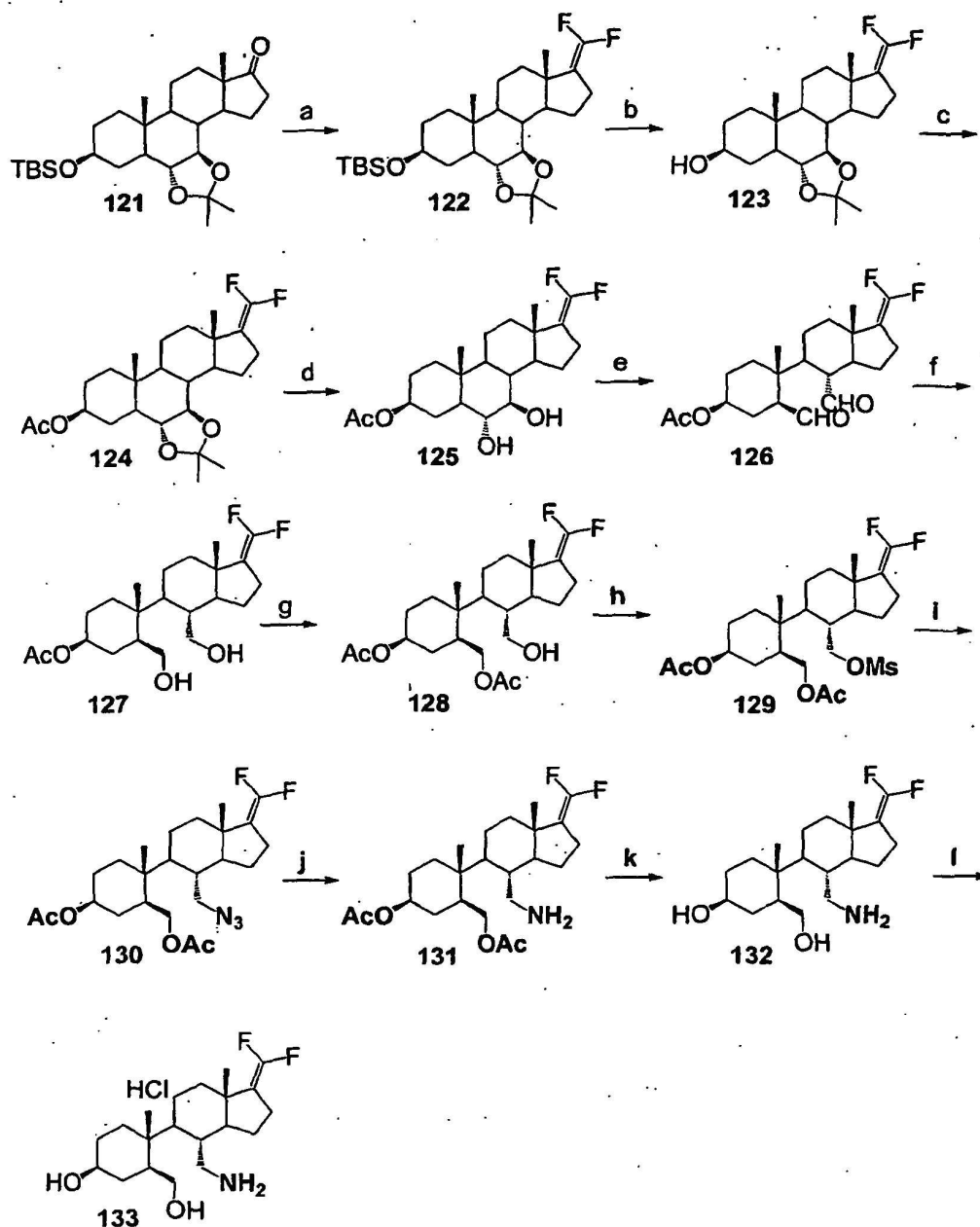
Síntesis del compuesto 120

A una disolución agitada de compuesto **119** (43 mg) en MeOH (~2 mL) se le añadió HOAc al 80% (0,5 mL), y después la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver en una pequeña cantidad de MeOH y se trató con una pequeña cantidad de acetonitrilo. La mezcla se concentró de nuevo y el precipitado resultante se secó a vacío para proporcionar el compuesto **120** (53 mg, 100%) en forma de un polvo pálido: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 308,11; $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{NO}_2$.

50 EJEMPLO 13

Los compuestos **132-133**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 13 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **132-133** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **121** se preparó según los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. 6.046.185.

ESQUEMA DE REACCIÓN 13



a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHF}_2$, LDA, THF; b) Bu_4NF , THF; c) Ac_2O , piridina; d) 80% AcOH ; e) NaIO_4 , THF; f) NaBH_4 , MeOH, THF; g) Ac_2O , piridina; h) MsCl , piridina; i) NaN_3 , DMF; j) PPh_3 , THF, H_2O ; k) NaOMe , MeOH; l) HCl , MeCN, MeOH.

En general, la olefinación mediante el uso de $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHF}_2$ y diisopropilamida de litio (LDA) en THF proporciona el compuesto **122**. El fluoruro de tetrabutilamonio en THF elimina el grupo TBS para proporcionar el compuesto **123**. La reacción con anhídrido acético en piridina proporciona el compuesto **124**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo acetónido para proporcionar el compuesto **125**. La oxidación con NaIO_4 proporciona el compuesto **126** de dialdehído. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **127**. La reacción con anhídrido acético en piridina proporciona el compuesto **128**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **129** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento con azida del mesilato mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **130**. La reducción de la azida mediante el uso de PPh_3 y agua en THF proporciona el compuesto **131**. La metanolisis de los acetatos proporciona el compuesto **132**. El tratamiento con HCl forma la sal del compuesto **133**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 122

Se añadió LDA recién preparada (3,4 mL, 2,4 mmol) a una disolución a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de $\text{F}_2\text{CHPO}(\text{OEt})_2$ (0,40 mL, 2,5 mmol) en THF seco (3 mL) bajo argón. Después de 20 minutos, se añadió una disolución de compuesto **121** (0,30 g, 0,63 mmol) en THF seco. La reacción continuó durante 1 hora, después se calentó lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y finalmente se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se paró mediante 0,5 mL de agua. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (4% EtOAc /hexanos) para proporcionar el compuesto **122** (0,145 g, 45%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 123

Una disolución de compuesto **122** (0,65 g, 1,3 mmol), Bu_4NF (2,7 ml de una disolución 1 M en THF) y THF (10 ml) se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (30% de EtOAc /hexanos) para proporcionar el compuesto **123** (0,54 g, cuantitativo).

Síntesis del compuesto 124

Una disolución de compuesto **123** (0,54 g, 1:3 mmol), anhídrido acético (0,24 mL, 2,5 mmol) y piridina (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La disolución se diluyó con EtOAc , se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto **124** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 125

Una disolución de compuesto **124** (en bruto, 1,3 mmol) y ácido acético al 80% (10 mL) se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se eliminaron mediante codestilación con tolueno. El compuesto **125** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 126

Una disolución de NaIO_4 (0,54 g, 2,5 mmol) y agua (4 mL) se añadió a una disolución de compuesto **125** (en bruto, 1,3 mmol) y THF (10 mL). Después de 3 horas la disolución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto **126** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 127

Se añadió borohidruro sódico (48 mg, 1,3 mmol) a una disolución de compuesto **126** (en bruto, 1,3 mmol), THF (6 mL) y MeOH (2 mL). Después de 3 horas, la reacción se paró con agua (15 mL) y la disolución se extrajo mediante el uso de 2 x 15 mL de EtOAc . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (30% de EtOAc /hexanos) para proporcionar el compuesto **127** (0,38 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 128

Una disolución de compuesto **127** (0,38 g, 0,95 mmol), anhídrido acético (0,09 mL, 1 mmol) y piridina (5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 2 x 15 mL de EtOAc . Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto **128** (0,32 g, 76%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 129

Una disolución de compuesto **128** (0,32 g, 0,72 mmol), MsCl (0,11 mL, 1,4 mmol) y piridina (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se paró con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Los

extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El compuesto **129** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 130

- 5 Una disolución de compuesto **129** (en bruto, 0,72 mmol), NaN_3 (0,83 g, 3,6 mmol) y DMF (5 mL) se calentó durante la noche a 55 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL), y después se extrajo con tolueno. La disolución de tolueno se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **130** (0,30 g, 89%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 131

- 10 Una disolución de compuesto **130** (0,13 g, 0,28 mmol), PPh_3 (0,15 g, 0,56 mmol), THF (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó bajo argón durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc/MeOH/ Et_3N 9:1:0,5) para proporcionar el compuesto **131** (98 mg, 79%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 132

- 15 Una disolución de compuesto **131** (0,28 g, 0,65 mmol), NaOMe (0,5 mL de una disolución al 25% en MeOH) y MeOH (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/ NH_4OH 9:1:0,6) para proporcionar el compuesto **132** (0,21 g, 89%) en forma de un sólido blanco.

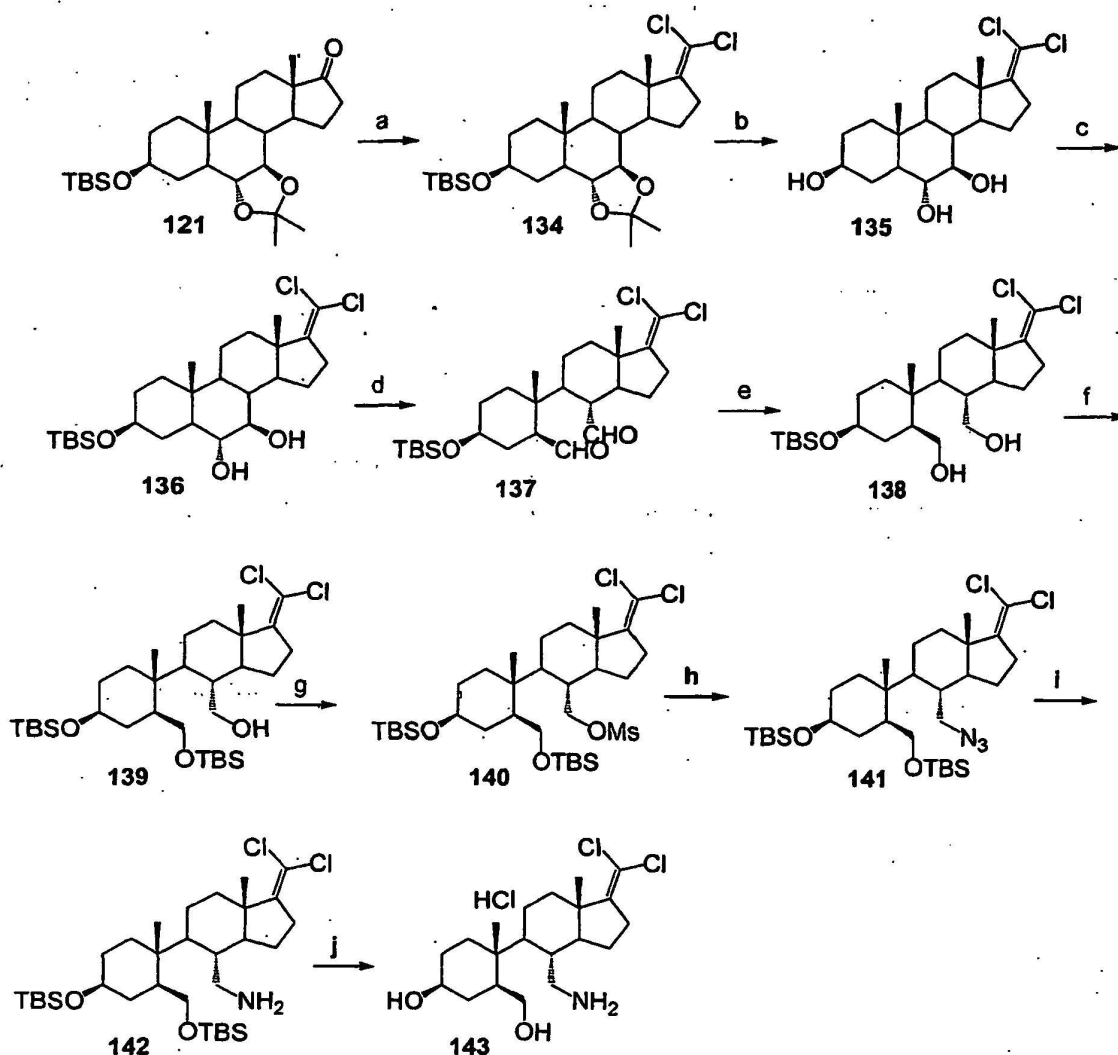
Síntesis del compuesto 133

- 20 Una disolución de compuesto **132** (0,24 g, 0,68 mmol), HCl (1,36 mL de una disolución 1 M en Et_2O) y MeOH (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró en EtOAc (5 mL). El sólido blanco resultante se filtró y se secó durante la noche a alto vacío a 56 °C para proporcionar el compuesto **133** (0,21 g, 78%): LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 358,14; $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{NO}_2$.

25 **EJEMPLO 14**

El compuesto **143**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 14 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **143** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **121** se puede preparar mediante los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. 6.046.185.

ESQUEMA DE REACCIÓN 14



a) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CCl}_3$, LDA, THF; **b)** 80% AcOH; **c)** TBSCl, Imidazol, DMF; **d)** NaIO_4 , THF; **e)** NaBH_4 , MeOH, THF; **f)** TBSCl, Imidazol, DMF; **g)** MsCl, piridina; **h)** NaN_3 , DMF; **i)** PPh_3 , THF, H_2O ; **j)** HCl, THF, H_2O .

En general, la olefinación mediante el uso de $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CCl}_3$ y LDA en THF proporciona el compuesto **134**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina tanto el grupo TBS como el grupo acetona para proporcionar el compuesto **135**. El tratamiento con TBSCl e imidazol en DMF protege selectivamente un hidroxilo para proporcionar el compuesto **136**. La oxidación con NaIO_4 proporciona el compuesto **137** de dialdehído. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **138**. El tratamiento con TBSCl e imidazol en DMF protege selectivamente un hidroxilo para proporcionar el compuesto **139**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **140** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento con azida del mesilato mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **141**. La reducción de la azida mediante el uso de PPh_3 y agua en THF proporciona el compuesto **142**. El tratamiento con HCl elimina los grupos TBS y forma la sal del compuesto **143**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **134**

Se añadió $\text{CCl}_3\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (1,12 ml, 6 mmol) a una disolución a -78°C de LDA recién preparada (6 mmol) en THF seco (20 mL) bajo argón. Después de 5 minutos se añadió un compuesto **121** (954 mg, 2 mmol). La reacción continuó durante 1 hora, después se calentó lentamente a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y finalmente se

agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con 0,5 mL de agua. La disolución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (3% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **134** (109 mg, 10%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

5 Síntesis del compuesto 135

Una disolución de compuesto **134** (288 mg, 0,53 mmol) en 2 ml de THF y ácido acético al 80% (8 mL) se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se eliminaron mediante codestilación con tolueno. El compuesto **135** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Síntesis del compuesto 136

Una disolución de compuesto **135** (en bruto, 0,53 mmol) en DMF (3 mL); imidazol (108 mg, 1,6 mmol) y TBSCl (160 mg, 1,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con 100 mL de EtOAc. Los extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto **136** (243 mg, 91%) en forma de una espuma de color amarillo pálido.

15 Síntesis del compuesto 137

Una disolución de NaIO₄ (205 mg, 0,96 mmol) y agua (2 mL) se añadió a una disolución de compuesto **136** (243 mg, 0,48 mmol) y THF (6 mL). Después de 3 horas la disolución se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto **137** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Síntesis del compuesto 138

Se añadió borohidruro sódico (36 mg, 0,96 mmol) a una disolución de compuesto **137** (en bruto, 0,48 mmol), THF (3 mL) y MeOH (1 mL). Después de 3 horas, la reacción se paró con agua (30 mL) y la disolución se extrajo mediante el uso de 2 x 50 mL de EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (30% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **138** (201 mg, 83%) en forma de un aceite amarillo pálido.

25 Síntesis del compuesto 139

Una disolución de compuesto **138** (201 mg, 0,4 mmol), imidazol (136 mg, 2 mmol), TBSCl (110 mg, 0,73 mmol) y DMF (3 mL) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 30 mL de agua y se extrajo con 2 x 40 mL de EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para proporcionar el compuesto **139** (230 mg, 93%) en forma de un aceite amarillo pálido.

30 Síntesis del compuesto 140

Una disolución de compuesto **139** (216 mg, 0,35 mmol), MsCl (0,14 mL, 1,8 mmol) y piridina (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se paró con 30 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 40 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El compuesto **140** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Síntesis del compuesto 141

Una disolución de compuesto **140** (en bruto, 0,35 mmol), NaN₃ (178 mg, 2,7 mmol) y DMF (3 mL) se calentó durante la noche a 55 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 mL), y después se extrajo con tolueno. La disolución de tolueno se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **141** (202 mg, 89%) en forma de un aceite amarillo pálido.

40 Síntesis del compuesto 142

Una disolución de compuesto **141** (202 mg, 0,31 mmol), PPh₃ (320 mg, 1,2 mmol), THF (4 mL) y agua (0,3 mL) se agitó bajo argón durante la noche, y después se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante intercambio iónico 2 g SCX (6 volúmenes de MeOH, 3 volúmenes de 5% de amoniaco/MeOH) para proporcionar el compuesto **142** en forma de una espuma de color amarillo pálido (grupo TBS perdido parcialmente durante este proceso).

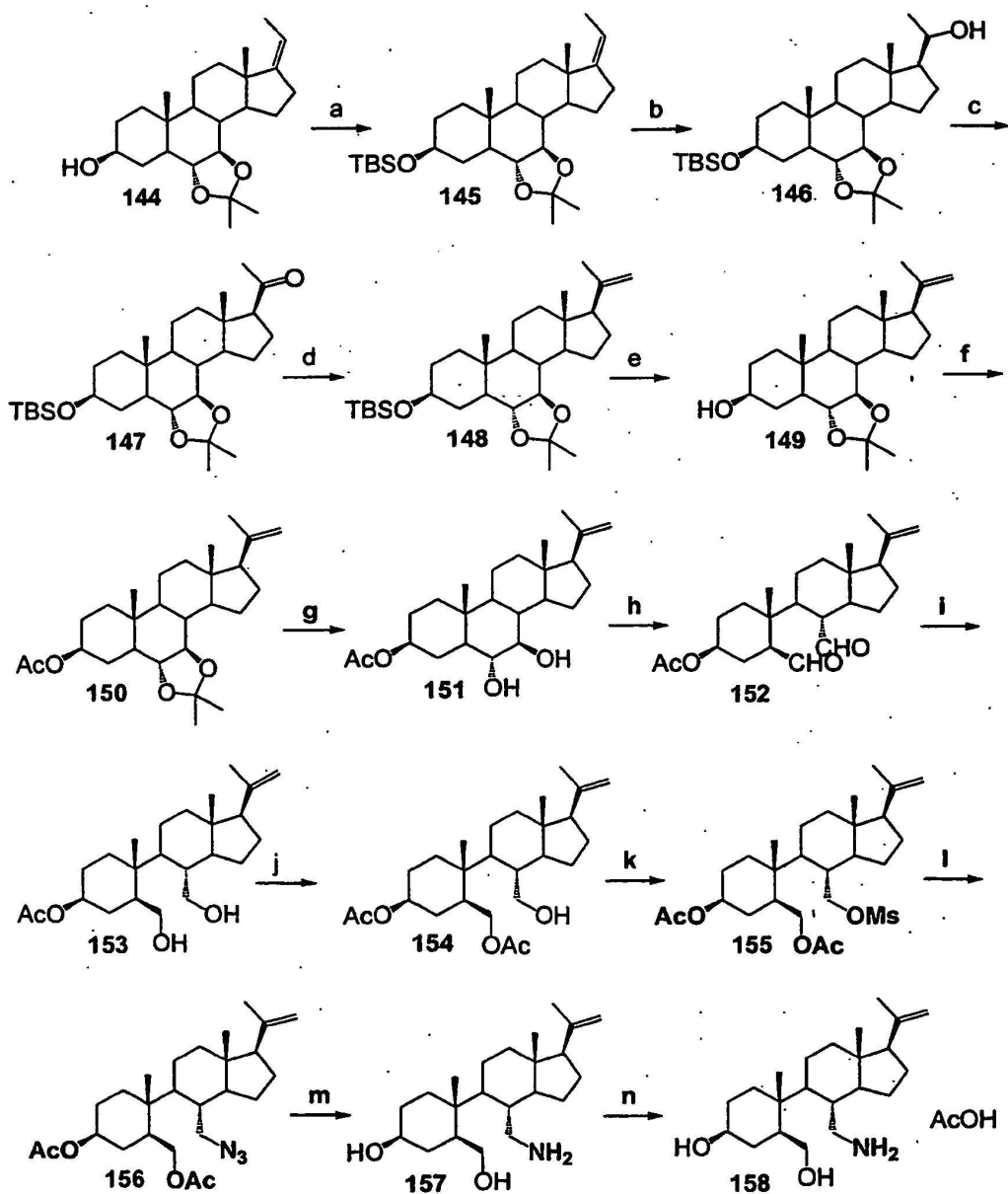
45 Síntesis del compuesto 143

Una disolución de compuesto **142** (en bruto, 0,31 mmol), HCl (1 mL de una disolución 1 M en Et₂O), THF (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a 4 °C durante 1 hora. El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con EtOAc, después se secó durante la noche a alto vacío a 56 °C para proporcionar el compuesto **143** (122 mg, 92%): LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 390,06; C₂₀H₃₄Cl₂NO₂.

EJEMPLO 15

Los compuestos **157-158**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 15 siguiente. El compuesto de partida **144** se puede preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **157-158** mediante el uso de una metodología similar.

ESQUEMA DE REACCIÓN 15



a) TBSCl, imidazol, DMF; b) BH₃-THF, H₂O₂, THF; c) *n*-Pr₄N(RuO₄), NMO, tamices moleculares de 4 Å, CH₂Cl₂; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF; e) *n*-Bu₄NF, THF; f) Ac₂O, DMAP, piridina; g) 80% AcOH; h) NaIO₄, THF, H₂O; i) NaBH₄, MeOH, THF; j) Ac₂O, DMAP, piridina; k) MsCl, piridina; l) NaN₃, DMF; m) LiAlH₄, THF; n) 80% AcOH.

En general, la reacción del compuesto **144** con TBSCl e imidazol en DMF proporciona el compuesto **145**. La hidrobromación con complejo borano-tetrahidrofurano en THF, seguido por el tratamiento oxidativo con NaOH y H₂O₂ convierte el compuesto **145** en el compuesto **146** de alcohol secundario. La oxidación con una cantidad catalítica de perruteniato de tetra-*n*-propilamonio (TPAP) y NMO en CH₂Cl₂ proporciona el compuesto **147**. La olefinación con MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el alqueno **148**. El fluoruro de tetrabutilamonio elimina el grupo TBS para proporcionar el compuesto **149**. La reacción con anhídrido acético en piridina proporciona el compuesto **150**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina los grupos acetónido para proporcionar el compuesto **151**. La oxidación con NaIO₄ proporciona el compuesto **152** de dialdehído. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **153**. La reacción con anhídrido acético en piridina protege selectivamente un hidroxilo para proporcionar el compuesto **154**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **155** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento con azida del mesilato mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **156**. La reacción con hidruro de litio y aluminio en THF reduce la azida y elimina los acetatos para proporcionar el compuesto **157**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal de acetato amónico del compuesto **158**.

15 Síntesis del compuesto 145

Una disolución de compuesto **144** (10,0 g, 26,7 mol), TBSCl (6,22 g, 40,1 mmol), e imidazol (3,67 g, 53,4 mmol) en DMF seca (178 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con tolueno (3 x 250 mL). Los extractos de tolueno combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El compuesto **145** en bruto (12,5 g, 96%) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 Síntesis del compuesto 146

A una disolución de compuesto **145** (12,5 g, 25,6 mmol) en THF seco (150 mL) se le añadió complejo borano-tetrahidrofurano (46 mL de disolución 1,0 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió lentamente NaOH acuoso al 10% (180 mL). La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente una disolución acuosa de H₂O₂ al 30% (120 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se extrajo con EtOAc (3 x 250 mL). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con Na₂S₂O₃ acuoso al 10 % (200 mL), salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc, 95:5 después 85:15 y hexanos/EtOAc, 90:10 después 85:15) para proporcionar el compuesto **146** (10,7 g, 83%) en forma de un sólido blanco.

30 Síntesis del compuesto 147

A una mezcla de compuesto **146** (8,50 g, 16,8 mmol), NMO (2,23 g, 18,5 mmol), tamices moleculares de 4 Å (5,3 g) en CH₂Cl₂ (85 mL) se le añadió TPAP (152 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se filtró a través de gel de sílice empaquetado en un embudo de vidrio sinterizado (elución con hexanos/EtOAc, 1:1), y se concentró hasta sequedad. El producto bruto **147** se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

35 Síntesis del compuesto 148

Una mezcla de KO^tBu (5,69 g, 48,1 mmol) y MePPh₃Br (17,2 g, 48,1 mmol) en THF (160 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo argón, y después se añadió el compuesto **147** (8,10 g, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con salmuera (150 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 96:4 después 10:1 después 4:1) para proporcionar el compuesto **148** (6,3 g, 79%) en forma de una espuma blanca.

40 Síntesis del compuesto 149

Una disolución de compuesto **148** (6,3 g, 12,5 mmol) y *n*-Bu₄NF (18,8 mL de una disolución 1,0 M en THF) en THF (125 mL) se sometió a reflujo bajo argón durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 2:1 después 1:1) para proporcionar el compuesto **149** (4,8 g, 99%) en forma de un sólido blanco.

45 Síntesis del compuesto 150

Una disolución de compuesto **149** (4,8 g, 12,4 mmol), anhídrido acético (2,3 mL, 24,7 mmol) y DMAP (151 mg, 1,24 mmol) en piridina (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con salmuera (2 x 100 mL). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El compuesto **150** en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

50 Síntesis del compuesto 151

Una mezcla de compuesto **150** (en bruto, 12,4 mmol) y ácido acético al 80% (90 mL) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La disolución se concentró para proporcionar el compuesto **151** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 152

- 5 Una disolución de compuesto **151** (2,20 g, 5,63 mmol), NaIO₄ (2,43 g, 11,3 mmol), agua (23 mL) y THF (46 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 75 mL). La capa de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto **152** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 153

- 10 Una disolución de compuesto **152** (en bruto, 5,63 mmol), NaBH₄ (538 mg, 14,1 mmol), THF (36 mL) y MeOH (12 mL) se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió en hielo y se añadió lentamente ácido acético al 80% (23 mL). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 75 mL). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto **153** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 15

Síntesis del compuesto 154

- Una disolución de compuesto **153** (en bruto, 5,63 mmol), anhídrido acético (0,58 mL, 6,20 mmol) y DMAP (69 mg, 0,56 mmol) en piridina (22 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 75 mL). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 5:1 después 4:1 después 7:3) para proporcionar el compuesto **154** (1,6 g, 65% para 5 etapas).
- 20

Síntesis del compuesto 155

- A una disolución de compuesto **154** (1,60 g, 3,68 mmol) en piridina (15 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,600 mL, 7,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (3 x 70 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto **155** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 25

Síntesis del compuesto 156

- Una mezcla de compuesto **155** (en bruto, 3,68 mmol) y NaN₃ (479 mg, 7,36 mmol) en DMF (25 mL) se calentó bajo argón a 60 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno (300 mL) y se lavó con salmuera (3 x 75 mL), después se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1 después 8:2) para proporcionar el compuesto **156** (1,6 g, 95% para 2 etapas) en forma de una espuma blanca.
- 30

Síntesis del compuesto 157

- Una disolución de LiAlH₄ (13,9 mL de una disolución 1,0 M en THF) se añadió a una disolución enfriada en hielo de compuesto **156** (1,60 g, 13,9 mmol) en THF (35 mL) y se agitó durante 15 minutos. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se paró con Na₂SO₄·10H₂O y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se agitó después durante otros 30 minutos a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y después se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/H₂O/Et₃N, 70:20:10:0 y después 70:20:10:3) para proporcionar el compuesto **157** (0,8 g, 66%) en forma de un sólido blanco.
- 35
- 40

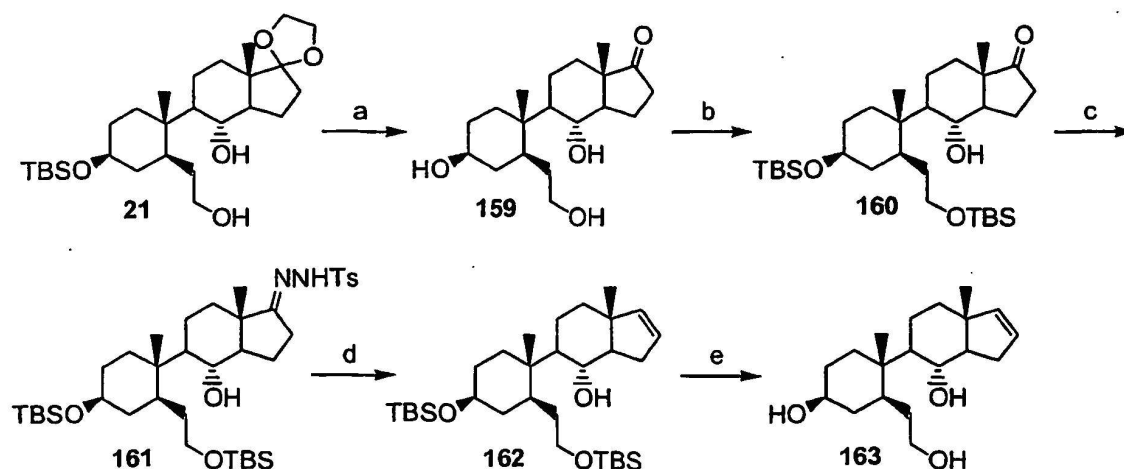
Síntesis del compuesto 158

- Una disolución de compuesto **157** (0,800 g, 2,29 mmol) y ácido acético al 80% (20 mL) se calentó a 40 °C durante 1 hora, y después se concentró. El disolvente residual se eliminó mediante codestilación con acetonitrilo. El residuo se trituró en éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto **158** (700 mg, 75%) en forma de un sólido blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 350,12; C₂₂H₄₀NO₂.
- 45

EJEMPLO 16

- El compuesto **163**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 16 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **163** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **21** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 1.
- 50

ESQUEMA DE REACCIÓN 16



a) 80% AcOH, 55°C; b) TBSCl, imidazol, DMF; c) TsNHNH₂, tolueno, reflujo; d) LDA, THF; e) 80% AcOH

En general, el tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS para proporcionar el compuesto **159**. La reacción con TBSCl e imidazol en DMF proporciona el compuesto **160**. La reacción con tosilhidrazina en tolueno proporciona el compuesto **161**. La reacción con LDA proporciona el producto de eliminación, el compuesto **162**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina los grupos TBS para proporcionar el compuesto **163**.

Síntesis del compuesto 159

Una mezcla de compuesto **21** (1,19 g, 2,46 mmol) y ácido acético al 80% (20 mL) se agitó a 55 °C durante 3 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró tres veces. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 49:1) para proporcionar el compuesto **159** (0,747 g, 93%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 160

Una mezcla de compuesto **159** (0,747 g, 2,30 mmol), TBSCl (2,08 g, 13,8 mmol) e imidazol (1,88 g, 27,6 mmol) en DMF seca (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 7:3) para proporcionar el compuesto **160** (1,11 g, 93%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 161

Una mezcla de compuesto **160** (0,500 g, 0,904 mmol) y TsNHNH₂ (0,236 g, 1,27 mmol) en tolueno (20 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se calentó a reflujo durante otra hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró. Al residuo se le añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se enfrió en hielo. El precipitado se filtró, lavando con CH₂Cl₂ frío, y después se secó para proporcionar el compuesto **161** (0,588 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 162

Se preparó una disolución de LDA añadiendo "BuLi (2 mL de una disolución 2,5 M en hexanos, 5,0 mmol) a una disolución de ¹Pr₂NH (0,77 mL, 5,5 mmol) en THF (44,23 mL) a 0 °C, y después agitando la disolución a 0 °C durante 30 minutos. A una disolución de compuesto **161** (0,550 g, 0,763 mmol) en THF (4 mL) se le añadió a temperatura ambiente una disolución de LDA (6,4 mL de una disolución 0,71 M, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con salmuera (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 19:1, 9:1) para proporcionar el compuesto **162** (0,062 g, 15%) en forma de un gel amarillo.

Síntesis del compuesto 163

Una mezcla de compuesto 162 (0,062 g, 0,11 mmol) y ácido acético al 80% (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 19:1) para proporcionar el compuesto 163 (0,022 g, 65%) en forma de un sólido amarillo claro.

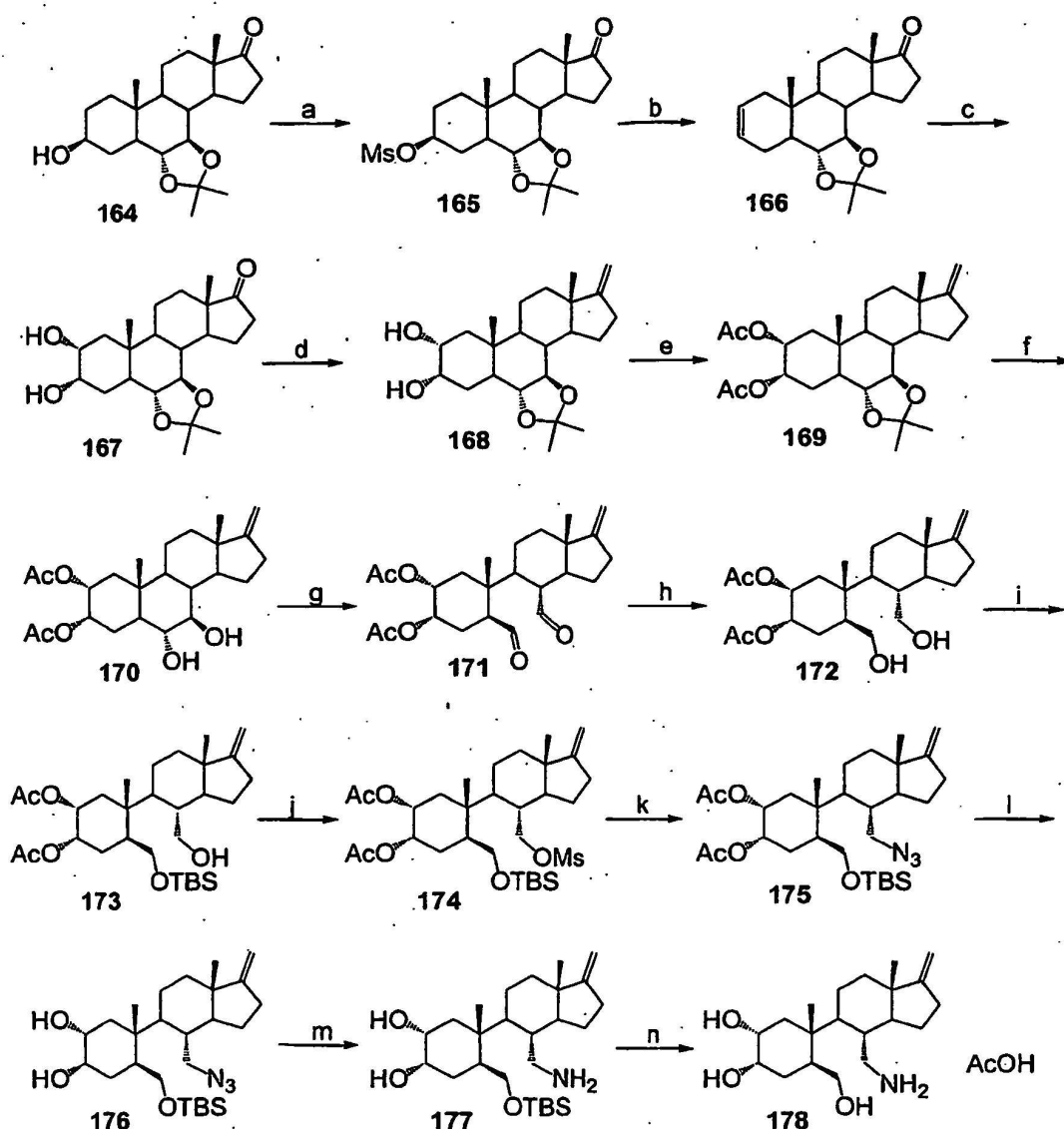
5

EJEMPLO 17

El compuesto 178, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 17 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto 178 mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida 164 se puede preparar según los procedimientos resumidos en la patente de EE.UU. 6.046.185.

10

ESQUEMA DE REACCIÓN 17



a) MsCl, piridina; b) LiBr, DBU, DMF, 150°C; c) NMO, OsO₄, H₂O, ^tBuOH, THF; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF; e) Ac₂O, DMAP, piridina; f) 80% AcOH; g) NaIO₄, H₂O, THF; h) NaBH₄, MeOH, THF; i) TBSCl, imidazol, DMF; j) MsCl, piridina; k) NaN₃, DMF, 40°C; l) K₂CO₃, H₂O, MeOH; m) PPh₃, H₂O, THF, 40°C; n) 80% AcOH.

En general, el hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **165** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El tratamiento con LiBr y DBU en DMF proporciona el producto de eliminación, el compuesto **166**. La osmolación proporciona el compuesto **167**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **168**. La reacción con anhídrido acético y DMAP en piridina proporciona el compuesto **169**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo acetónido para proporcionar el compuesto **170**. La oxidación con NaIO₄ proporciona el compuesto **171** de dialdehído. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **172**. El tratamiento con TBSCl e imidazol en DMF protege selectivamente un hidroxilo para proporcionar el compuesto **173**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **174** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento con azida del mesilato mediante el uso de azida sódica en DMF proporciona el compuesto **175**. La hidrólisis básica de los acetatos proporciona el compuesto **176**. La reducción de la azida mediante el uso de PPh₃ y agua en THF proporciona el compuesto **177**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS y forma la sal del compuesto **178**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 165

15 A una disolución de compuesto **164** (4,00 g, 11,03 mmol) en piridina (20 mL) se le añadió MsCl (1,28 mL, 16,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora bajo argón, después se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta sequedad. El producto bruto de compuesto **165** se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 166

20 Una mezcla de compuesto **165** en bruto (2,00 g, 4,54 mmol), bromuro de litio (0,59 g, 6,81 mmol) y DBU (2 mL, 13,62 mmol) en DMF seca (50 mL) se calentó a 150 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar, se añadió tolueno (120 mL) y agua (60 mL) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (80 mL). La disolución de tolueno combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9/1) para proporcionar el compuesto **166** impuro (1,09 g, 70%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 167

30 A una disolución de compuesto **166** (1,00 g, 2,90 mmol) en una mezcla de THF (15 mL) y t-BuOH (5 mL) se le añadió agua (2,5 mL), seguido de NMO (0,60 mL, 50% en H₂O) y OsO₄ (0,89 mL, 4% en H₂O). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió una disolución de Na₂S₂O₃ (0,5 g) en agua (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto **167** (0,65 g, 60%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 168

35 Una mezcla de KO^tBu (2,88 g, 32,9 mmol) y MePPh₃Br (11,8 g, 32,9 mmol) en THF (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió compuesto **167** (4,15 g, 11,0 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc/MeOH, 1:1:0,02) para proporcionar una mezcla que contenía compuesto **168** (6,29 g) en forma de una espuma marrón clara.

Síntesis del compuesto 169

45 A una disolución de la mezcla que contenía compuesto **168** (6,29 g, 11,0 mmol) y DMAP (0,128 g, 1,05 mmol) en piridina (40 mL) se le añadió anhídrido acético (4,15 mL, 44,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL), agua (50 mL) y salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:3) para proporcionar el compuesto **169** (4,12 g, 81 % a partir de INT395) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 170

50 Una mezcla de compuesto **169** (1,97 g, 4,28 mmol) y ácido acético al 80% (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **170** (1,35 g, 75%) en forma de una espuma amarilla.

Síntesis del compuesto 171

Una mezcla de compuesto **170** (1,29 g, 3,07 mmol) y NaIO_4 (1,32 g, 6,13 mmol) en THF (20 mL) y agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se añadieron 0,20 g (0,92 mmol) más de NaIO_4 . Después de un tiempo de reacción total de 3 horas, la mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (60 mL). La porción orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto **171** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 172

A una disolución de compuesto **171** en bruto (3,07 mmol) en THF (15 mL) y MeOH (5 mL) a 0 °C se le añadió NaBH_4 (0,232 g, 6,14 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente ácido acético al 80% (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con salmuera (2 x 30 mL). La porción orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto **172** (1,23 g, 95% a partir del compuesto **170**) en forma de una espuma amarilla clara.

Síntesis del compuesto 173

Una mezcla de compuesto **172** (1,23 g, 2,91 mmol), imidazol (0,600 g, 8,73 mmol) y TBSCl (0,585 g, 3,76 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, después se diluyó con agua (140 mL) y se extrajo con Et_2O (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos; hexanos/EtOAc, 9:1, 4:1, 3:1) para proporcionar el compuesto **173** (0,992 g, 64%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 174

A una disolución de compuesto **173** (0,990 g, 1,84 mmol) en piridina (10 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,257 mL, 3,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (20 mL), después con salmuera (20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto **174** en bruto (1,17 g, espuma blanca) que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 175

Una mezcla de compuesto **174** en bruto (1,84 mmol) y NaN_3 (0,242 g, 3,68 mmol) en DMF seca (15 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con Et_2O (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos; hexanos/EtOAc, 9:1, 4:1) para proporcionar el compuesto **175** (0,708 g, 69% a partir del compuesto **173**) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 176

Una mezcla de compuesto **175** (0,397 g, 0,645 mmol), K_2CO_3 (0,446 g, 3,23 mmol), agua (5 mL) y MeOH (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto **176** (0,284 g, 92%) en forma de un sólido blanco que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 177

Una mezcla de compuesto **176** (0,284 g, 0,594 mmol), trifetilfosfina (0,472 g, 1,78 mmol), agua (1 mL) y THF (15 mL) se agitó a 40 °C durante la noche y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 19:1, 12:1; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 9:1:0,3) para proporcionar el compuesto **177** (0,241 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

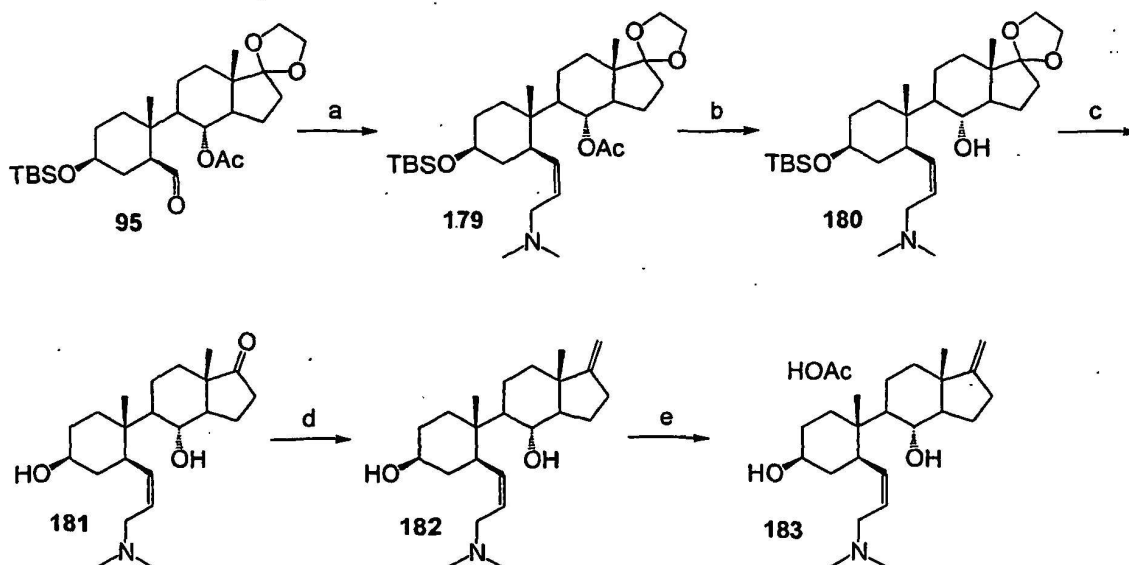
Síntesis del compuesto 178

Una mezcla de compuesto **177** (0,234 g, 0,518 mmol) y ácido acético al 80% (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH tres veces y se concentró. La precipitación de ACN/MeOH (20 mL) proporcionó el compuesto **178** (0,223 g, cuantitativo) en forma de un sólido blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 338,26; $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_3$.

EJEMPLO 18

Los compuestos **182-185**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 18 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **182-185** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **95** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 10.

ESQUEMA DE REACCIÓN 18



a) KO^tBu, Me₂NCH₂CH₂PPh₃Br, THF; b) LAH, THF; c) 80% AcOH; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF; e) 80% AcOH

En general, la olefinación mediante el uso de Me₂NCH₂CH₂PPh₃Pr y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **179**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **180**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo cetal cíclico para proporcionar el compuesto **181**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **182**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal del compuesto **183**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **179**

Una mezcla de KO^tBu (101 mg, 0,9 mmol) y bromuro de (2-dimetilaminoetil) trifenilfosfonio (373 mg, 0,9 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 min. Se añadió una disolución de compuesto **95** (154 mg, 0,3 mmol) en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl saturado (1 mL) y la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH, 9:1) para proporcionar el compuesto **179** (118 mg, 69%).

Síntesis del compuesto **180**

A una disolución agitada de compuesto **179** (118 mg, 0,21 mmol) en THF (10,5 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (0,63 mL, 0,63 mmol) gota a gota. Después de 30 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes Na₂SO₄·10H₂O sólido (203 mg, 0,63 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, y el compuesto **180** en bruto así obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto **181**

Una disolución de compuesto **180** en bruto obtenido anteriormente en HOAc al 80% (5 mL) se agitó a 40 °C durante 7 horas 20 min. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/Et₃N, 7:2:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **181** (73 mg, 96% a partir del compuesto **179**).

Síntesis del compuesto **182**

Una mezcla de Ph_3PMeBr (357 mg, 1,0 mmol) y KO^iBu (112 mg, 1,0 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 20 min. Se añadió una disolución de compuesto **181** (73 mg, 0,2 mmol) en THF (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con NH_4Cl saturado (0,5 mL) y la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/ Et_3N , 7:2:0,5:0,5, después EtOAc/MeOH/ Et_3N , 7,5:2:0,5) para proporcionar el compuesto **182** (57 mg, 79%).

Síntesis del compuesto 183

Una disolución de compuesto **182** (57 mg, 0,16 mmol) en HOAc al 80% (1 mL) se agitó a 40 °C durante unos cuantos minutos y después el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se secó a vacío. El producto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se trató con una pequeña cantidad de éter. La sal precipitó y se secó a vacío para proporcionar el compuesto **183** (68 mg, cuant.) en forma de un polvo pálido. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 362,09; $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NO}_2$.

Síntesis del compuesto 184

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **183**, con la excepción de la olefinación mediante cloruro de (4-clorobencil)trifenilfosfonio, se preparó el compuesto **184** (34 mg) con un rendimiento del 51% partiendo del compuesto **95**. Otras excepciones notables fueron el uso de HCl en MeOH para llevar a cabo la etapa de desililación/descetalización (para preparar el intermedio análogo al compuesto **181**) y la inclusión de la siguiente etapa de hidrogenación del enlace doble. El intermedio análogo al compuesto **181** se trató con una cantidad catalítica de un 10% de Pd sobre carbono en THF y MeOH bajo atmósfera de H_2 . El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. El intermedio en bruto se trató con HOAc al 80% para formar la sal de acetato del compuesto **184**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 434,68; $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{ClNO}_2$.

Síntesis del compuesto 185

Etapa 1: Síntesis de cloruro de (3-piridilmetil)trifenilfosfonio

A una disolución agitada de hidrocloreuro de 3-(clorometil)piridina (5,17 g, 31,5 mmol) en agua (8 mL) se le añadió K_2CO_3 (4,34 g, 31,5 mmol) por partes. La mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico. Los extractos se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo (3,25 g, 25,5 mmol) se disolvió en xileno (30 mL) y se añadió Ph_3P (6,70 g, 25,5 mmol). La mezcla se calentó a 133-134 °C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró, se lavó con tolueno, y se secó a vacío para proporcionar el cloruro de (3-piridilmetil)trifenilfosfonio (5,86 g, 48%) en forma de un sólido rosáceo.

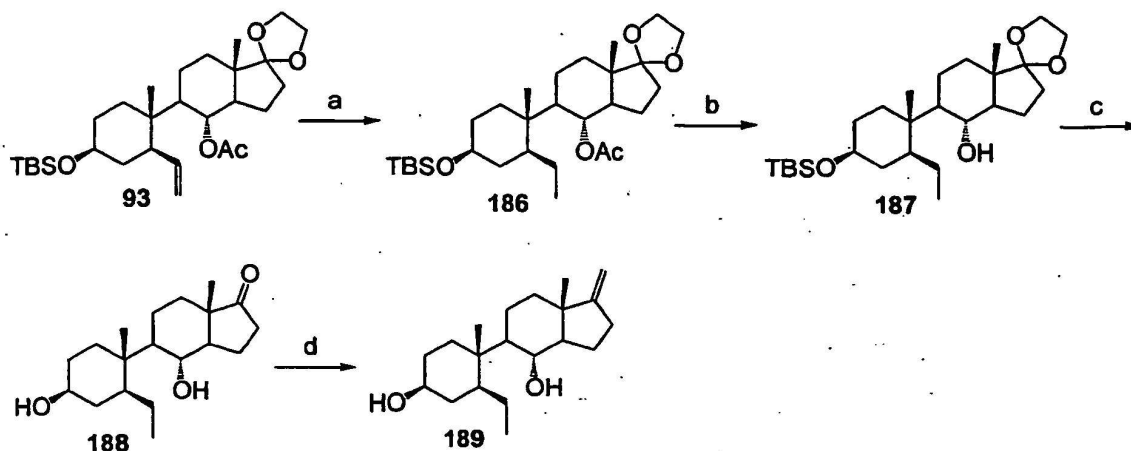
Etapa 2: Síntesis del compuesto **185**

Mediante el uso de los procedimientos descritos anteriormente para la síntesis del compuesto **184**, con la excepción de la sustitución por cloruro de (3-piridilmetil)trifenilfosfonio, se preparó el compuesto **185** (19 mg) con un rendimiento del 20% partiendo del compuesto **95**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 384,15; $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_2$.

EJEMPLO 19

El compuesto **189**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 19 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **189** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **93** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 10.

ESQUEMA DE REACCIÓN 19



a) H₂, 10% Pd/C; b) LAH, THF; c) 80% AcOH; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF

En general, la hidrogenación catalítica del enlace doble proporciona el compuesto **186**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **187**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina tanto el grupo TBS como el grupo cetal cíclico para proporcionar el compuesto **188**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **189**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **186**

Una mezcla de compuesto **93** (98 mg, 0,19 mmol), 10% de Pd/C (10 mg) en EtOH (4 mL) se agitó bajo H₂ (1 atm) durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró. El compuesto **186** en bruto (98 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto **187**

A una disolución agitada de compuesto **186** (98 mg, 0,19 mmol) en THF (9 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (0,86 mL, 0,86 mmol) gota a gota. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes Na₂SO₄·10H₂O sólido (275 mg, 0,86 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto **187**.

Síntesis del compuesto **188**

Una disolución del compuesto **187** obtenido anteriormente en HOAc al 80% (5 mL) se agitó a 40 °C durante 7,5 horas. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 8:2 después 9:1) para proporcionar el compuesto **188** (35 mg, 59% a partir del compuesto **186**).

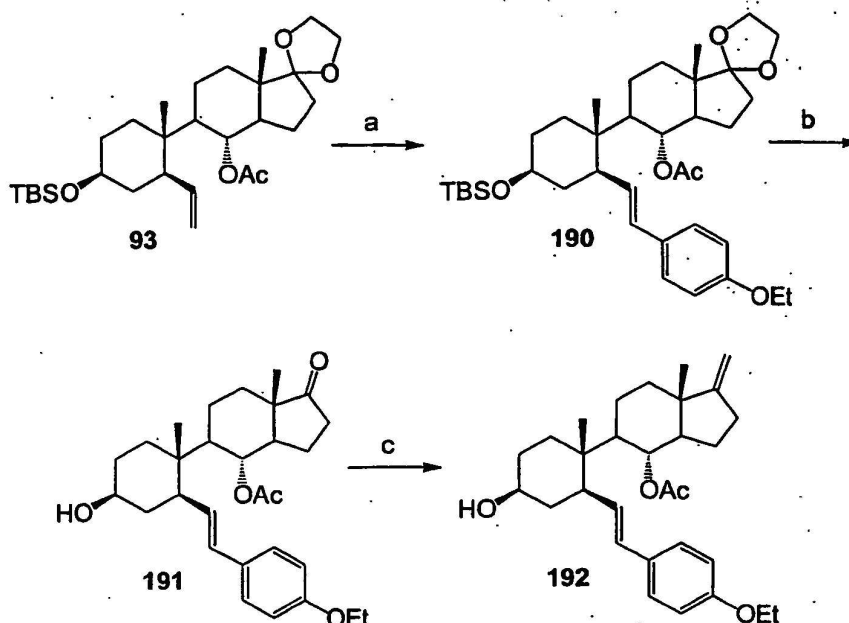
Síntesis del compuesto **189**

Una mezcla de Ph₃PMeBr (196 mg, 0,55 mmol) y KO^tBu (62 mg, 0,54 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución de compuesto **188** (35 mg, 0,11 mmol) en THF (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con NH₄Cl saturado (1 mL) y la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 7:3) para proporcionar el compuesto **189** (37 mg, cuant.). LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 324,74; C₂₀H₃₈NO₂.

EJEMPLO 20

El compuesto **192**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 20 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **192** mediante el uso de una metodología similar.

ESQUEMA DE REACCIÓN 20



a) 4-BrC₆H₄OEt, P(*o*-tol)₃, Pd(OAc)₂, Et₃N; b) 80% AcOH; c) Ph₃PMeBr, KO^tBu, THF

En general, el acoplamiento catalizado mediante paladio de la olefina **93** con el haluro de arilo 4-BrC₆H₄OEt proporciona el compuesto **190**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS y el cetal cíclico para proporcionar el compuesto **191**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **192**.

5

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **190**

Una mezcla de compuesto **93** (100 mg, 0,2 mmol), 4-bromofenol (0,04 mL, 0,28 mmol), tri(ortotolil)fosfina (12 mg, 0,04 mmol), Pd(OAc)₂ (2,3 mg, 0,01 mmol), Et₃N (0,06 mL) en acetonitrilo (2 mL) se calentó a 80 °C durante la noche. Los disolventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 9:1 después 85:15) para proporcionar el compuesto **190** (61 mg, 49%).

10

Síntesis del compuesto **191**

Una disolución de compuesto **190** en HOAc al 80% (5 mL) se agitó a 40 °C durante 7,5 horas. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 8:2) para proporcionar el compuesto **191** (27 mg, 60%).

15

Síntesis del compuesto **192**

Una mezcla de Ph₃PMeBr (114 mg, 0,32 mmol) y KO^tBu (36 mg, 0,32 mmol) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución de compuesto **191** (27 mg, 0,064 mmol) en THF (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con NH₄Cl saturado (1 mL) y la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto **192** (13 mg, 43%). LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 484,69; C₃₀H₄₆NO₄.

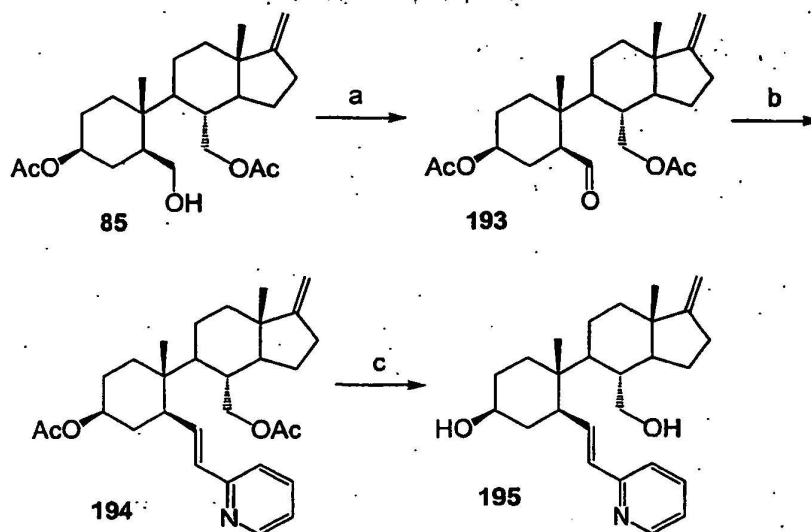
20

EJEMPLO 21

Los compuestos **195-201**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 21 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **195-201** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **85** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 9.

25

ESQUEMA DE REACCIÓN 21



a) TPAP, NMO, CH₂Cl₂; b) KO^tBu, cloruro de (2-piridilmetil)trifenilfosfonio, THF;
c) LAH, THF.

- 5 En general, la oxidación catalizada mediante TPAP del alcohol libre proporciona el compuesto **193**. La olefinación mediante el uso de cloruro de (2-piridilmetil)trifenilfosfonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **194**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina los grupos acilo para proporcionar el compuesto **195**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **193**

- 10 A una disolución de compuesto **85** (11,6 g, 28,4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0 °C se le añadió TPAP (1,50 g, 4,26 mmol) y NMO (9,98 g, 85,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, y después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:2, 1:1; EtOAc) para proporcionar el compuesto **193** (8,61 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto **194**

- 15 Etapa 1: Síntesis de cloruro de 2-piridilmetil)trifenilfosfonio

- 20 A una disolución agitada de hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina (8,0 g, 48,8 mmol) en agua (20 mL) se le añadió K₂CO₃ (6,74 g, 48,7 mmol) por partes. La mezcla resultante se extrajo cuatro veces con éter dietílico. Los extractos se combinaron y se lavaron dos veces con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo (5,78 g, 45,3 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (19 mL) y se añadió Ph₃P (11,89 g, 45,3 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se filtró, se lavó con éter, y se secó a vacío para proporcionar el cloruro de (2-piridilmetil)trifenilfosfonio (15,78 g, 83%) en forma de un sólido pálido.

Etapa 2: Síntesis del compuesto **194**

- 25 Una mezcla de KO^tBu (132 mg, 1,2 mmol) y cloruro de (2-piridilmetil) trifenilfosfonio (460 mg, 1,2 mmol) en THF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución de compuesto **193** (195 mg, 0,48 mmol) en THF (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl saturado (1 mL) y la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/hexanos, 1:1) para proporcionar el compuesto **194** (207 mg, 90%).

Síntesis del compuesto **195**

- 30 A una disolución agitada de compuesto **194** (207 mg, 0,43 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (1,9 mL, 1,9 mmol) gota a gota. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes Na₂SO₄·10H₂O sólido (623 mg, 1,9 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna (EtOAc/MeOH, 95:5) para proporcionar el compuesto **195** (135 mg, 79%): LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 396,43; C₂₆H₃₈NO₂.

Síntesis del compuesto **196**

- 5 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **195**, con la excepción de la olefinación mediante cloruro de (3-piridilmetil)trifenilfosfonio, se preparó el compuesto **196** (90 mg) con un rendimiento del 61% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 396,17; C₂₆H₃₈NO₂.

Síntesis del compuesto **197**

- 10 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **195**, con la excepción de la olefinación mediante bromuro de hexiltrifenilfosfonio, se preparó el compuesto **197** (isómero Z, 124 mg) con un rendimiento del 85% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 405,86; C₂₆H₄₈NO₂.

Síntesis de los compuestos **198** y **201**

- 15 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **195**, con la excepción de la olefinación mediante bromuro de (3-benciloxipropil)trifenilfosfonio, se preparó el compuesto **198** (isómero Z, 114 mg, 68%) y el compuesto **201**, producto de la desbencilación (isómero Z, 10 mg, 7%) partiendo del compuesto **193**. Compuesto **198**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 452,57; C₃₀H₄₄O₃. Compuesto **201**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 363,15; C₂₃H₃₉O₃.

20 Síntesis del compuesto **199**

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **195**, con las excepciones de la olefinación mediante bromuro de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfonio, y la formación de la sal con ácido acético, se preparó el compuesto **199** (isómero Z, 93 mg) con un rendimiento del 57% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 376,06; C₂₄H₄₂NO₂.

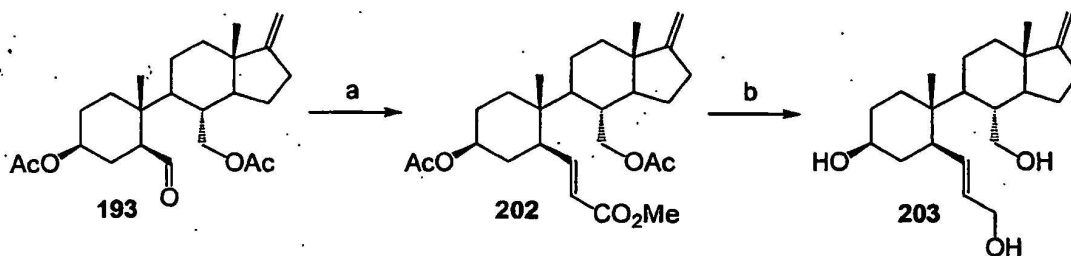
25 Síntesis del compuesto **200**

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **195**, con las excepciones de la olefinación mediante cloruro de (4-clorobencil)trifenilfosfonio, se preparó el compuesto **200** (118 mg) con un rendimiento del 74% partiendo del compuesto **193**.

EJEMPLO 22

- 30 El compuesto **203**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 22 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **203** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **193** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 21.

ESQUEMA DE REACCIÓN 22



a) Ph₃PCHCO₂Me, THF; b) LAH, THF

- 35 En general, la olefinación mediante el uso de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en THF proporciona el compuesto **202**. El hidruro de litio y aluminio reduce los grupos éster para proporcionar el compuesto **203**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **202**

Una mezcla de compuesto **193** (300 mg, 0,74 mmol) y (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (742 mg, 2,2 mmol) en THF (30 mL) se agitó a 67 °C durante la noche y después a 80 °C durante un día. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 8:2) para proporcionar el compuesto **202** (328 mg, 96%).

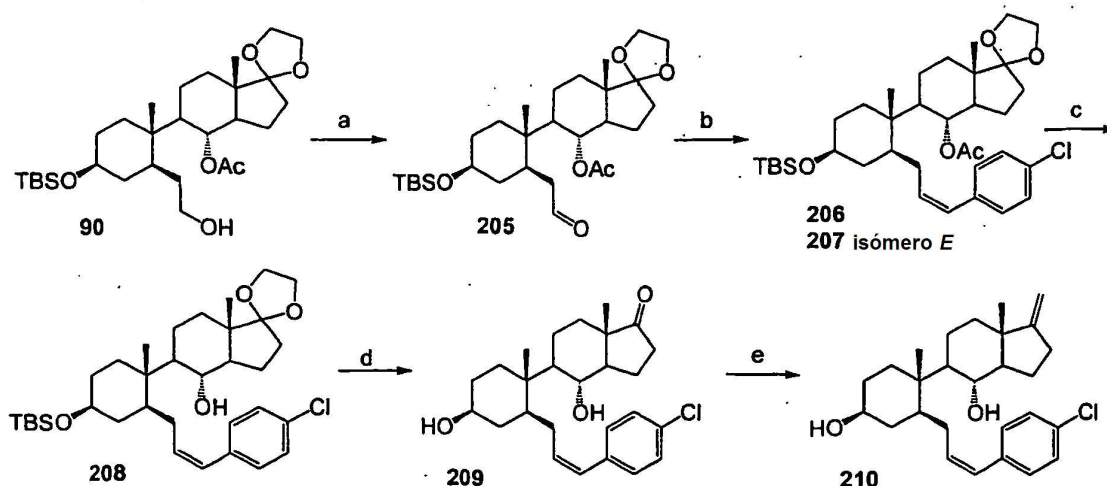
5 Síntesis del compuesto 203

A una disolución agitada de compuesto **202** (179 mg, 0,39 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (2,2 mL, 2,2 mmol) gota a gota. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas 10 min. La reacción se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió Na₂SO₄·10H₂O sólido (71,5 mg, 2,2 mmol) por partes. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH, 95:5) para proporcionar el compuesto **203** (66 mg, 49%): LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 331,06; C₂₂H₃₅O₂.

EJEMPLO 23

Los compuestos **210-212** se pueden preparar según el Esquema de Reacción 23 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **210-212** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **90** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 10.

ESQUEMA DE REACCIÓN 23



a) NMO, TPAP, CH₂Cl₂; b) cloruro de (4-clorobencil)trifenilfosfonio, KO^tBu, THF; c) LiAlH₄, THF; d) 80% AcOH, MeOH, THF, 40 °C; e) MePPh₃Br, KO^tBu, THF.

20 En general, la oxidación catalizada mediante TPAP del alcohol libre proporciona el compuesto **205**. La olefinación mediante el uso de cloruro de (4-clorobencil)trifenilfosfonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **206** y el isómero *E* del compuesto **207**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **208**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS y el grupo cetral cíclico para proporcionar el compuesto **209**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **210**.

25 Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 205

A una disolución de compuesto **204** (8,60 g, 16,4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) a 0 °C se le añadió TPAP (0,86 g, 2,5 mmol) y NMO (5,76 g, 49,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió más TPAP (0,29 g, 0,83 mmol) y NMO (1,92 g, 16,4 mmol) y la agitación continuó. Después de un tiempo de reacción total de 5,5 horas la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 49:1, 19:1, 9:1, 4:1) para proporcionar el compuesto 205 (5,13 g, 60%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis de los compuestos 206 y 207

35 Una mezcla de KO^tBu (0,136, 1,15 mmol) y cloruro de (4-clorobencil)trifenilfosfonio (0,496 g, 1,15 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de compuesto 205 (0,20 g, 0,38 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se

paró con una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL), se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc) para proporcionar el compuesto **206** (0,093, 39%) en forma de un vidrio incoloro y el compuesto **207** (0,126 g, 53%) en forma de un vidrio incoloro.

5 Síntesis del compuesto 208

A una disolución de compuesto **206** (0,15 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiAlH_4 (0,59 mL de una disolución 1 M en THF, 0,59 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, lavando con EtOAc, y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto **208** en bruto (0,089 g, vidrio incoloro) que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Síntesis del compuesto 209

El compuesto **208** en bruto (0,15 mmol) se disolvió en ácido acético al 80% (10 mL) con THF (1 mL) y MeOH (1 mL) y se agitó a 40 °C durante 4,5 horas, y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto **209** en bruto (0,074 g) en forma de un vidrio incoloro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Síntesis del compuesto 210

Una mezcla de KO^tBu (0,122, 1,03 mmol) y MePPh_3Br (0,368 g, 1,03 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de compuesto **209** (0,074 g, 0,17 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con una disolución saturada de NH_4Cl (1 mL), se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1, 1:1) para proporcionar el compuesto **210** (0,035 g, 21% a partir del compuesto **205**) en forma de un sólido blanco tras la concentración a partir de CH_2Cl_2 . LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 411,14; $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClO}$.

20 Síntesis del compuesto 211

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **208**, se hizo reaccionar el compuesto **207** (0,126 g, 0,200 mmol) con LiAlH_4 (0,80 mL de una disolución 1 M en THF, 0,80 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol (0,121 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **209**, el intermedio de alcohol (0,20 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona (0,104 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **210**, con la excepción de que se usó un sistema de disolventes diferente para la cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 4:1, 7:3, 3:2, 1:1), se convirtió el intermedio de cetona (0,20 mmol) en el alqueno. La concentración a partir de CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto **211** (0,058 g, 36% a partir del compuesto **205**) en forma de un sólido amarillo claro: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 411,09; $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClO}$.

25 Síntesis del compuesto 212

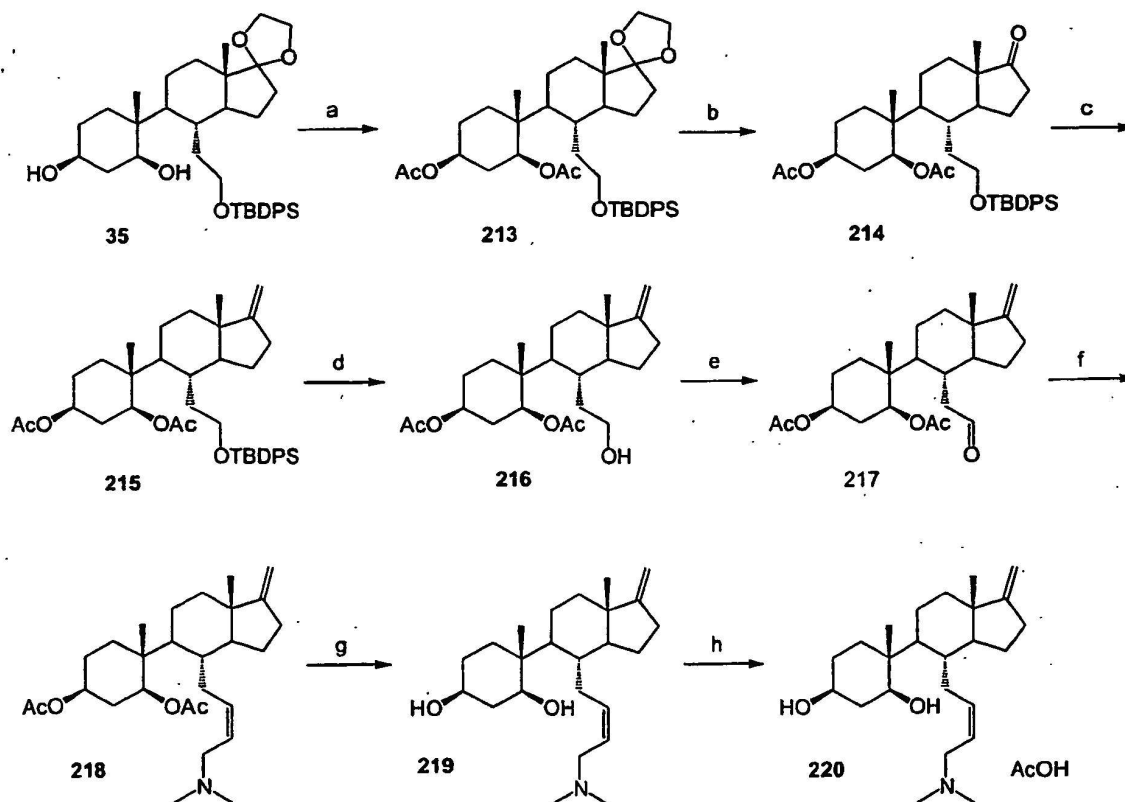
Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **206**, con la excepción de que se usó un sistema de disolventes diferente para la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 9:1; EtOAc/MeOH/ Et_3N , 9:0,75:0,25), el compuesto **205** (0,20 g, 0,38 mmol) se hizo reaccionar con bromuro de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfonio (0,485 g, 1,15 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,204 g, 93%, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **208**, con las excepciones de que se añadieron 0,76 mL más de disolución de LiAlH_4 (1 M en THF, 0,76 mmol) después de 2,5 horas y el tiempo de reacción total fue de 5,5 horas, se hizo reaccionar el intermedio de amina (0,35 mmol) con LiAlH_4 (0,76 mL de una disolución 1 M en THF, 0,76 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol (0,203 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **209**, con las excepciones de que no se añadió THF y MeOH y la mezcla de reacción no se calentó, el intermedio de alcohol (0,35 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de ácido acético (0,189 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **210**, con las excepciones de que se usaron 0,331 g (2,80 mmol) de KO^tBu , 1,00 g (2,80 mmol) de MePPh_3Br y 15 mL de THF, y después de parar la mezcla de reacción se concentró, después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 9:1; EtOAc/MeOH/ Et_3N , 9:0,9:0,1, 9:0,75:0,25), el intermedio de cetona (0,35 mmol) se convirtió en el alqueno. Una mezcla del alqueno, AcOH al 80% (1 mL) y MeOH (5 mL) se concentró mediante evaporación rotatoria. La precipitación a partir de Et_2O proporcionó el compuesto **212** (0,072 g, 43% a partir del compuesto **205**) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 375,98; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$.

30 **EJEMPLO 24**

55 Los compuestos **219-222**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 24 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **219-**

222 mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **35** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 24



a) Ac_2O , DMAP, piridina; b) HCl, H_2O , THF, 60-65 °C; c) MePPh_3Br , K^tBu , THF;
 5 d) TBAF, THF, 70 °C; e) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 ; f) bromuro de (2-dimetilaminoetil) trifenilfosfonio, KO^tBu , THF; g) LiAlH_4 , THF; h) 80% AcOH, MeOH;

En general, la reacción con anhídrido acético y DMAP en piridina proporciona el compuesto **213**. El tratamiento con HCl y agua en THF elimina el grupo cetal cíclico para proporcionar el compuesto **214**. La olefinación mediante el uso de MePPh_3Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **215**. El fluoruro de tetrabutildifenilsililo elimina el grupo *tert*-butildifenilsililo para proporcionar el compuesto **216**. La oxidación catalizada mediante TPAP del alcohol libre proporciona el compuesto **217**. La olefinación mediante el uso de bromuro de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfonio y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **218**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina los grupos acilo para proporcionar el compuesto **219**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal del compuesto **220**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

15 Síntesis del compuesto 213

A una disolución de compuesto **35** (67 mmol) en piridina (150 mL) a 0 °C se le añadió DMAP (1,0 g, 8,2 mmol) y anhídrido acético (12,7 mL, 134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paró con agua y se diluyó con EtOAc, después se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto **213** en bruto que se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20 Síntesis del compuesto 214

Una mezcla de compuesto **213** (67 mmol), HCl (20 mL), agua (50 mL) y THF (150 mL) se agitó a 60 - 65 °C durante 2 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó con K_2CO_3 a pH = 7,0 - 8,0, y después se añadió agua y CH_2Cl_2 . La mezcla se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. La precipitación a partir de EtOAc proporcionó una mezcla en bruto que contenía el compuesto **214** (sólido blanco), y se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Síntesis del compuesto 215

Una mezcla de KO^tBu (9,43 g, 83,9 mmol) y MePPh₃Br (30,0 g, 83,9 mmol) en THF (200 mL) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió compuesto **214** en bruto (67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se paró con agua fría y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se concentró hasta sequedad, después el residuo se trató con hexanos/EtOAc (4:1), se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en piridina y se añadió anhídrido acético. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se paró con agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto **215** en bruto que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 216

Una mezcla de compuesto **215** en bruto (67 mmol) y TBAF (30 mL de una disolución 1 M en THF, 30 mmol) en THF (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **216** (6,12 g, 22% a partir del compuesto **35**) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 217

A una disolución de compuesto **216** (6,0 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se le añadió TRAP (0,052 g, 0,15 mmol) y NMO (4,4 g, 38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió más TPAP (0,052 g, 0,15 mmol) y la agitación continuó. Después de un tiempo de reacción total de 3 horas, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **217** (2,9 g, 48%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 218

Una mezcla de KO^tBu (0,157 g, 1,33 mmol) y bromuro de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfonio (0,563 g, 1,33 mmol) en THF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una disolución de compuesto **217** (0,20 g, 0,49 mmol) en THF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con una disolución saturada de NH₄Cl (1 mL), se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 9:1; EtOAc/MeOH/Et₃N, 9:0,75:0,25) para proporcionar el compuesto **218** (0,197 g, 88%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 219

A una disolución de compuesto **218** (0,197 g, 0,428 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiAlH₄ (0,98 mL de una disolución 1 M en THF, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se paró con Na₂SO₄·10H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, lavando con EtOAc, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 9:1; EtOAc/MeOH/Et₃N, 9:0,75:0,25, 9:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **219** en forma de un sólido blanco que se usó para la siguiente reacción.

Síntesis del compuesto 220

Una mezcla de compuesto **219**, AcOH al 80% (1 mL) y MeOH (5 mL) se concentró mediante evaporación rotatoria. La concentración a partir de CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **220** (0,154 g, 72% a partir del compuesto **217**) en forma de una espuma blanca: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 375,96; C₂₄H₄₂NO₂.

Síntesis de los compuestos 221 y 222

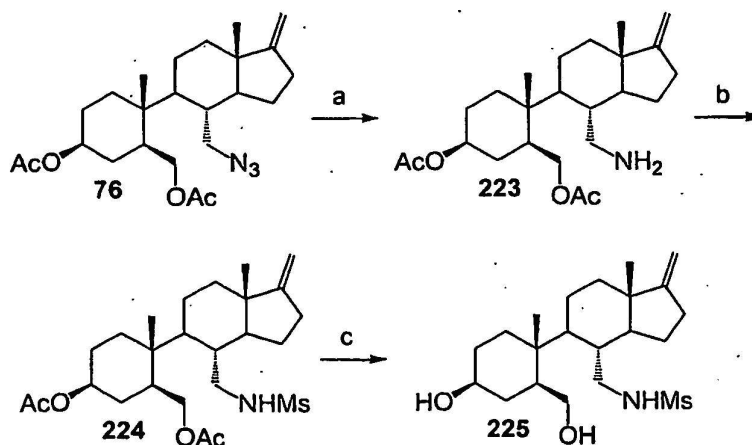
Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **218**, con la excepción de que se usó un sistema de disolventes diferente para la cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:1, 3:2), el compuesto **217** (0,20 g, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de (3-piridilmetil)trifenilfosfonio (0,519 g, 1,33 mmol) para proporcionar una mezcla de intermedios de alqueno (0,195 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **219**, con las excepciones de que el tiempo de reacción fue de 3 horas y se usó un sistema de disolventes diferente para la cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH y CH₂Cl₂/acetona), la mezcla de intermedio de alqueno (0,41 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,81 mL de una disolución 1 M en THF, 0,81 mmol) para proporcionar el compuesto **221** (isómero Z) (0,037 g, 19% a partir del compuesto **217**) en forma de una espuma blanca tras la concentración a partir de CH₂Cl₂ y el compuesto **222** (isómero E) (0,047 g, 24% a partir del compuesto **217**) en forma de un sólido blanco tras la precipitación a partir de Et₂O. Compuesto **221**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 395,98; C₂₆H₃₈NO₂. Compuesto **222**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 395,96; C₂₆H₃₈NO₂.

EJEMPLO 25

El compuesto **225**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 25 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **225** mediante el

uso de una metodología similar. El compuesto de partida **76** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema de Reacción 8.

ESQUEMA DE REACCIÓN 25



a) PPh_3 , THF, H_2O ; b) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) K_2CO_3 , MeOH, H_2O .

5 En general, la reacción del compuesto **76** con trifenilfosfina y agua en THF reduce el grupo azida para proporcionar el compuesto **223**. El grupo amina se convierte en el compuesto **224** de sulfonamida mediante el uso de MsCl y trietilamina en CH_2Cl_2 . El tratamiento con carbonato potásico en metanol y agua proporciona el compuesto **225**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **223**

10 Una disolución de compuesto **76** (6,00 g, 13,9 mmol), PPh_3 (5,85 g, 22,3 mmol), agua (3,72 mL, 206 mmol) y THF (100 mL) se calentó durante la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 90:10 después 90:10:3) para proporcionar el compuesto **223** (4,59 g, 81%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto **224**

15 Una disolución de compuesto **223** (250 mg, 0,616 mmol), MsCl (72 μL , 0,92 mmol), Et_3N (258 μL , 1,84 mmol) y CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1,5 horas. La reacción se paró con una disolución saturada de NaHCO_3 (3 mL) y agua (2 mL). La disolución se diluyó adicionalmente con agua (5 mL) y se extrajo con 100 mL de EtOAc . La disolución en EtOAc se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/ EtOAc 3:1, después 1:1) para proporcionar el compuesto **224** (310 mg, cuantitativo) en forma de una espuma blanca.

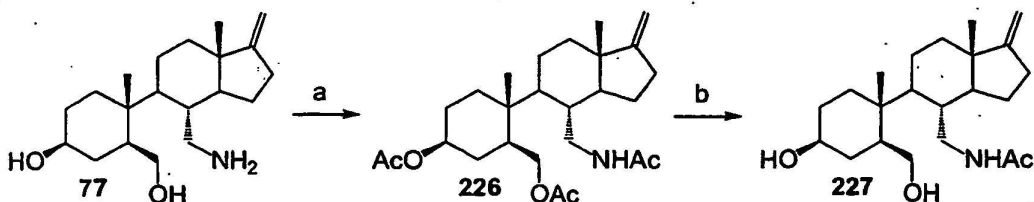
Síntesis del compuesto **225**

20 Una disolución de compuesto **224** (223 mg, 0,46 mmol), K_2CO_3 (255 mg, 1,84 mmol), agua (3 mL) y metanol (6 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se disolvió en agua y CH_2Cl_2 y se extrajo con CH_2Cl_2 (240 mL). La disolución de CH_2Cl_2 se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0, después 19:1, después 9:1). El residuo de las fracciones puras se concentró a partir de un mínimo de MeOH y acetonitrilo (5 mL) para proporcionar el compuesto **225** (132 mg, 72%) en forma de un polvo blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 381,90; $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$, 363,85; $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$.

EJEMPLO 26

30 El compuesto **227**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 26 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **227** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **77** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Esquema de Reacción 8.

ESQUEMA DE REACCIÓN 26



a) Ac_2O , DMAP, piridina; b) LiAlH_4 , THF.

En general, la reacción del compuesto **77** con anhídrido acético y DMAP en piridina acila los grupos hidroxilo y amino para proporcionar el compuesto **226**. La reducción selectiva con hidruro de litio y aluminio de los acetatos proporciona el compuesto **227**.

5 Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **226**

Una disolución de compuesto **77** (208 mg, 0,647 mmol), anhídrido acético (214 μL , 2,27 mmol), DMAP (17 mg) y piridina (5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se paró con salmuera y se extrajo con EtOAc. La disolución en EtOAc se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El disolvente residual se eliminó mediante codestilación con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para proporcionar el compuesto **226** (235 mg, 81 %).

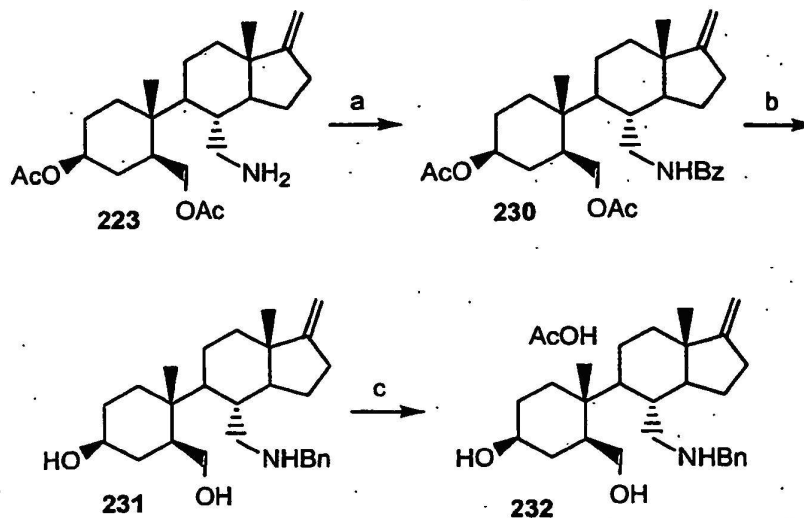
Síntesis del compuesto **227**

Una disolución de LiAlH_4 (1,57 mL de una disolución 1,0 M en THF) se añadió a una disolución enfriada en hielo de compuesto **226** (235 mg, 0,525 mmol) en THF (10 mL). Después de 10 minutos la disolución continuó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La reacción se paró con $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Después de 1 hora se añadió MgSO_4 y la disolución se filtró y se concentró. El sólido cristalino resultante se trituró sucesivamente con Et_2O , CH_2Cl_2 , EtOAc y MeOH para proporcionar el compuesto **227** (128 mg, 67%) en forma de un polvo blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 386,48; $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3$.

EJEMPLO 27

20 Los compuestos **229** y **231-233**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 27 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **229** y **231-233** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **223** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 25.

ESQUEMA DE REACCIÓN 27



a) BzCl, DMAP, piridina; CH₂Cl₂, piridina; b) LiAlH₄, THF; c) 80% AcOH.

En general, la reacción de un compuesto de amina tal como el compuesto **223** con cloruro de benzoilo proporciona el compuesto **230** de amida. El hidruro de litio y aluminio reduce la amida y los acetatos para proporcionar el compuesto **231**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal del compuesto **232**.

5 Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **230**

Una disolución de compuesto **223** (405 mg, 1,00 mmol), cloruro de benzoilo (0,17 mL, 1,46 mmol), DMAP (15 mg), piridina (4 mL) y CH₂Cl₂ (6 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 45:55) para proporcionar el compuesto **230** (490 mg, 96%) en forma de un jarabe incoloro.

Síntesis del compuesto **231**

Una disolución de LiAlH₄ (6 x 4,8 mL de una disolución 1,0 M en THF) se añadió a lo largo de 3 días a una disolución de compuesto **230** (490 mg, 0,96 mmol) en THF (20 mL) a reflujo bajo argón. La reacción se enfrió en hielo y se paró con Na₂SO₄·10H₂O. Después de 20 minutos la disolución se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (EtOAc/MeOH 95:5) para proporcionar el compuesto **231** (395 mg, 39%) en forma de un sólido cristalino.

Síntesis del compuesto **232**

Una disolución de compuesto **231** (150 mg, 0,36 mmol) y AcOH al 80% se calentó a 40 °C durante 10 minutos. La disolución se concentró para proporcionar el compuesto **232** (162 mg, 94%) en forma de una espuma blanca. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 412,16; C₂₇H₄₂NO₂.

Síntesis del compuesto **233**

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **232**, con la excepción de la sustitución por cloruro de ciclopropano carbonilo, se preparó el compuesto **233** (231 mg) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 67% partiendo del compuesto **223**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 376,35; C₂₄H₄₂NO₂.

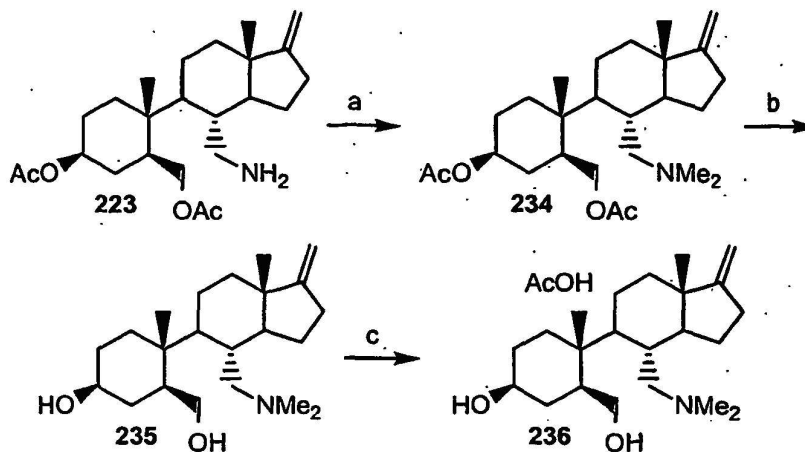
Síntesis del compuesto **229**

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **232**, se preparó el compuesto **229** (549 mg) en forma de un sólido similar a vidrio con un rendimiento del 36% partiendo del compuesto **226**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 350,63; C₂₂H₄₀NO₂.

EJEMPLO 28

Los compuestos **235-236**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 28 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **235-236** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **223** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 25.

ESQUEMA DE REACCIÓN 28



a) CH₂O, NaBH₃CN, MeCN; b) LiAlH₄, THF; c) 80% AcOH.

5

En general, la reacción de un compuesto de amina tal como el compuesto **223** con un aldehído tal como formaldehído y un agente reductor tal como NaBH₃CN proporciona un compuesto de amina terciaria tal como el compuesto **234**. Se usa un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio para reducir los hidroxilos protegidos con éster para proporcionar el compuesto **235**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal de acetato amónico del compuesto **236**.

10

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **234**

Se añadió NaBH₃CN (2 x 25 mg, 0,8 mmol) a lo largo de 25 minutos a una disolución a temperatura ambiente de compuesto **223** (99 mg, 0,24 mmol), 37% de CH₂O en agua (0,1 mL) y acetonitrilo (2 mL). Después de 15 minutos se ajustó el pH de la disolución a pH 7 mediante la adición gota a gota de ácido acético al 80%. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH 95:5) para proporcionar el compuesto **234** (104 mg, 98%).

15

Síntesis del compuesto **235**

Se añadió una disolución de LiAlH₄ (5,5 mL de una disolución 1,0 M en THF) a una disolución enfriada de compuesto **234** (492 mg, 1,1 mmol) en THF (15 mL) bajo argón. Después de 25 minutos se retiró el baño de refrigeración y la reacción continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió en hielo y se paró con Na₂SO₄·10H₂O. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, la disolución se filtró, lavando con EtOAc, y el filtrado se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/H₂O 16:3:1) para proporcionar el compuesto **235** (294 mg, 74%) en forma de un sólido cristalino.

20

25

Síntesis del compuesto **236**

Una disolución de compuesto **235** (287 mg, 0,82 mmol) y AcOH al 80% (10 mL) se agitó a 40 °C durante 10 minutos, y después se concentró. La concentración repetida a partir de un mínimo de metanol en acetonitrilo proporcionó el compuesto **236** (287 mg, 85%) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 350,69; C₂₂H₄₀NO₂.

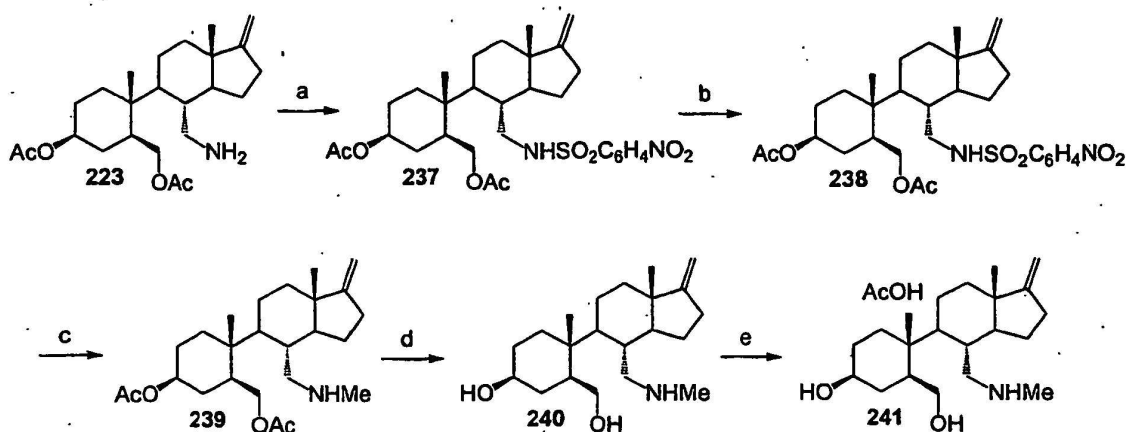
30

EJEMPLO 29

Los compuestos **240-241**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 29 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **240-**

241 mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **223** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 25.

ESQUEMA DE REACCIÓN 29



a) cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo, Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) MeI , K_2CO_3 , DMF ;
c) PhSH , Cs_2CO_3 , MeCN ; d) KOH , H_2O , MeOH ; e) 80% AcOH .

En general, el compuesto de amino se puede convertir en una sulfonamida mediante una reacción tal como la reacción del compuesto **223** con un cloruro de sulfonilo tal como cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo para proporcionar el compuesto **237**. El nitrógeno de la sulfonamida en un compuesto tal como **237** se puede alquilar después con un electrófilo tal como yoduro de metilo para proporcionar un compuesto de amina tal como **238**. La sulfonamida se puede escindir mediante una reacción con un nucleófilo tal como el anión tiofenolato para proporcionar el compuesto **239**. Los acetatos se pueden eliminar mediante una hidrólisis básica para proporcionar el compuesto **240**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal de acetato amónico del compuesto **241**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **237**

Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (194 mg, 0,88 mmol) a una disolución enfriada en hielo de compuesto **223** (296 mg, 0,73 mmol), Et_3N (180 μL , 1,3 mmol) y CH_2Cl_2 (5 mL) bajo argón. Después de 30 minutos se retiró el baño de refrigeración y la reacción continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **237** (433 mg, 100%) en forma de un sólido amarillo pálido.

Síntesis del compuesto **238**

Se añadió MeI (60 μL y $2 \times 30 \mu\text{L}$, 1,9 mmol) a lo largo de 7 horas a una disolución de compuesto **237** (431 mg, 0,73 mmol), K_2CO_3 (232 mg, 1,7 mmol) y DMF (3 mL) bajo argón. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **238** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto **239**

Una disolución de compuesto **238** (en bruto, 0,73 mmol), PhSH (225 μL , 2,19 mmol), CsCO_3 (714 mg, 2,19 mmol) y acetonitrilo (6 mL) se calentó a 55 $^\circ\text{C}$ bajo argón durante 1,5 horas. La mezcla de reacción a temperatura ambiente se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, después se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ 1:1, después $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 90:10:2) para proporcionar el compuesto **239** (268 mg, 88%) en forma de un aceite amarillo pálido.

Síntesis del compuesto **240**

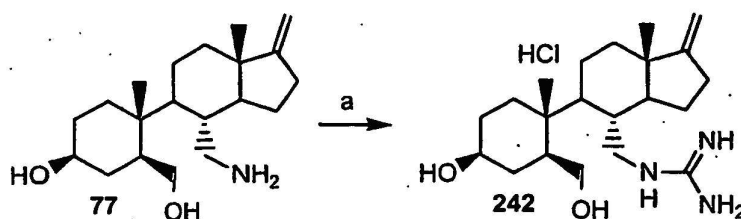
Una disolución de compuesto **239** (268 mg, 0,639 mmol), KOH al 10% en agua (1 mL) y MeOH (5 mL) se calentó a 55 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas. La mezcla de reacción a temperatura ambiente se diluyó con EtOAc (80 mL) y se lavó con salmuera, después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80:15:5:1,5, después 70:20:10:2) para proporcionar el compuesto **240** (182 mg, 85%) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 241

Una disolución de compuesto **240** (182 mg, 0,542 mmol) y AcOH al 80% se calentó a 40 °C durante 15 minutos, y después se concentró. El disolvente residual se eliminó mediante codestilación con metanol para proporcionar el compuesto **241** (210 mg, 98%) en forma de una espuma de color amarillo pálido. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 336,08; C₂₁H₃₈NO₂.

EJEMPLO 30

El compuesto **242**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 30 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **242** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **77** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 8.

ESQUEMA DE REACCIÓN 30**a) hidrocloreuro de pirazol-1-carboxamida, DIEA, MeOH.**

En general, la reacción de un compuesto de amino tal como **77** con hidrocloreuro de pirazol-1-carboxamida y diisopropilamina (DIEA) en metanol proporciona el compuesto **242**.

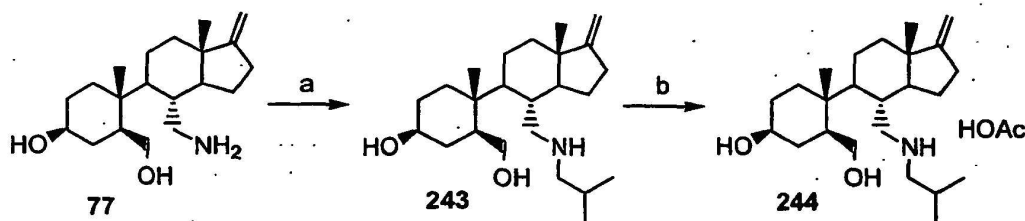
Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 242

Una disolución de compuesto **77** (106 mg, 0,33 mmol), hidrocloreuro de pirazol-1-carboxamida (51 mg, 0,35 mmol), DIEA (61 µl, 0,35 mmol) y MeOH (165 µl) se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 3 días. La suspensión espesa se trituró en Et₂O, decantando el disolvente para proporcionar un polvo blanco. El sólido se recristalizó después a partir de 3 ml de EtOAc/MeOH/Et₂O para proporcionar el compuesto **242** (64 mg, 48%) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 364,06; C₂₁H₃₈N₃O₂.

EJEMPLO 31

Los compuestos **243-250**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 31 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **243-250** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **77** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 8.

ESQUEMA DE REACCIÓN 31**a) Me₂CHCHO, NaB(OAc)₃H, tamices moleculares de 4 Å, 1,2-dicloroetano; b) 80% AcOH**

En general, la aminación reductora de un compuesto de amino tal como el compuesto **77** con una cetona o un aldehído tal como isobutiraldehído proporciona una amina tal como el compuesto **243**. El tratamiento con ácido acético al 80% proporciona la sal del compuesto **244**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 243

A una mezcla agitada de compuesto **77** (100 mg, 0,31 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) y EtOH (1 mL) se le añadió isobutiraldehído (0,14 mL, 1,5 mmol), tamices moleculares de 4 Å (100 mg), y NaB(OAc)₃H (197 mg, 0,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH, 9:1 después 8:2) para proporcionar el compuesto **243** (79 mg, 67%).

Síntesis del compuesto 244

Una disolución de compuesto **243** (79 mg) en HOAc al 80% (2 mL) se agitó a 40 °C durante unos cuantos minutos y después se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se codestiló con MeOH varias veces y se secó a vacío. El producto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se trató con una pequeña cantidad de acetonitrilo. Los disolventes se eliminaron y el producto se secó a vacío para proporcionar el compuesto **244** (91 mg, 99%): LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 378,21; C₂₄H₄₄NO₂.

Síntesis del compuesto 245

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **244**, con la excepción de la sustitución por 1-metil-4-piperidona, se preparó el compuesto **245** (183 mg) con un rendimiento cuantitativo partiendo del compuesto **77**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 419,21; C₂₆H₄₇N₂O₂.

Síntesis del compuesto 246

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **244**, con la excepción de la sustitución por 3-nitrobenzaldehído, se preparó el compuesto **246** (58 mg) con un rendimiento del 35% partiendo del compuesto **77**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 457,22; C₂₇H₄₁N₂O₄.

Síntesis del compuesto 247

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **244**, con la excepción de la sustitución por piperonal, se preparó el compuesto **247** (161 mg) con un rendimiento del 99% partiendo del compuesto **77**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 456,12; C₂₈H₄₂NO₄.

Síntesis del compuesto 248

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **244**, con la excepción de la sustitución por pirrol-2-carboxaldehído, se preparó el compuesto **248** (131 mg) con un rendimiento del 91% partiendo del compuesto **77**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 401,15; C₂₅H₄₁N₂O₂.

Síntesis del compuesto 249

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **244**, con la excepción de la sustitución por 2-furaldehído, se preparó el compuesto **249** (88 mg) con un rendimiento del 61% partiendo del compuesto **77**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 402,23; C₂₇H₄₀NO₃.

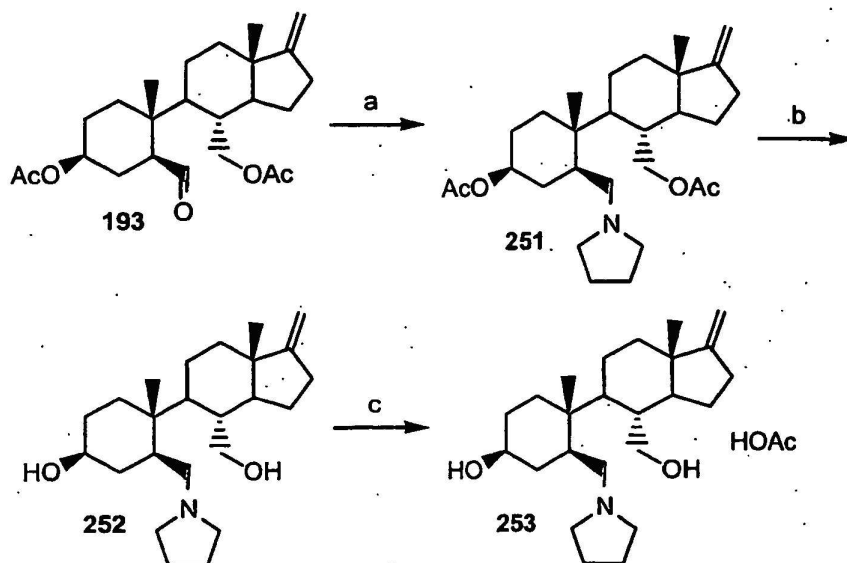
Síntesis del compuesto 250

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **244**, con la excepción de la sustitución por 3-piridincarboxaldehído, el compuesto **250** (59 mg) se preparó con un rendimiento del 40% partiendo del compuesto **77**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 413,22; C₂₆H₄₁N₂O₂.

EJEMPLO 32

Los compuestos **252-261**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 32 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **252-261** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **193** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 9.

ESQUEMA DE REACCIÓN 32



a) pirrolidina, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, tamices moleculares de 4 Å, 1,2-dicloroetano;
b) LAH, THF; c) 80% AcOH.

- 5 En general, la aminación reductora de un compuesto de cetona o aldehído tal como el compuesto **193** con una amina tal como pirrolidina proporciona una amina tal como el compuesto **251**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina los grupos acilo para proporcionar el compuesto **252**. El tratamiento con ácido acético al 80% proporciona la sal del compuesto **253**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 251

- 10 A una disolución agitada de compuesto **193** (150 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano (7,5 mL) se le añadió pirrolidina (0,18 mL, 2,2 mmol), tamices moleculares de 4 Å (150 mg), y $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (314 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/Et₃N, 8:2:0,5) para proporcionar el compuesto **251** (155 mg, 91%).

15 Síntesis del compuesto 252

- 20 A una disolución agitada de compuesto **251** (155 mg, 0,34 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (1,7 mL, 1,7 mmol) gota a gota. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas 40 min. La reacción se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ sólido (536 mg, 1,7 mmol) por partes. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/Et₃N, 8:1:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **252** (121 mg, 92%).

Síntesis del compuesto 253

- 25 Una disolución de compuesto **252** (121 mg) en HOAc al 80% (2 mL) se agitó a 40 °C durante unos cuantos minutos y después se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se codestiló con MeOH varias veces y se secó a vacío. El producto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se trató con una pequeña cantidad de acetoni-trilo. Los disolventes se eliminaron y el producto se secó a vacío para proporcionar el compuesto **253** (147 mg, cuant.): LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 376,24; $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{NO}_2$.

Síntesis del compuesto 254

- 30 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **253**, con la excepción de la sustitución por etanolamina, se preparó el compuesto **254** (84 mg) con un rendimiento del 51% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH_4OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 366,13; $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_3$.

Síntesis del compuesto 255

5 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **253**, con la excepción de la sustitución por *N,N*-dimetiletilendiamina, se preparó el compuesto **255** (38 mg) con un rendimiento del 20% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 393,11; C₂₆H₄₉N₂O₄.

Síntesis del compuesto 256

10 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **253**, con la excepción de la sustitución por ciclohexilamina, se preparó el compuesto **256** (154 mg) con un rendimiento del 87% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 404,28; C₂₆H₄₆NO₂.

Síntesis del compuesto 257

15 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **253**, con la excepción de la sustitución por 3-(aminometil)piridina, se preparó el compuesto **257** (122 mg) con un rendimiento del 65% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 413,15; C₂₆H₄₁N₂O₂.

Síntesis del compuesto 258

20 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **253**, con la excepción de la sustitución por furfúrilamina, se preparó el compuesto **258** (83 mg) con un rendimiento del 47% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 402,20; C₂₅H₄₀NO₃.

Síntesis del compuesto 259

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **253**, con la excepción de la sustitución por 3-fluoroanilina y sin la etapa de formación de la sal, se preparó el compuesto **259** (86 mg) con un rendimiento del 57% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 416,08; C₂₆H₃₉FNO₂.

Síntesis del compuesto 260

25 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **259**, con la excepción de la sustitución por 3-aminopiridina, se preparó el compuesto **260** (42 mg) con un rendimiento del 28% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 399,20; C₂₅H₃₉N₂O₂.

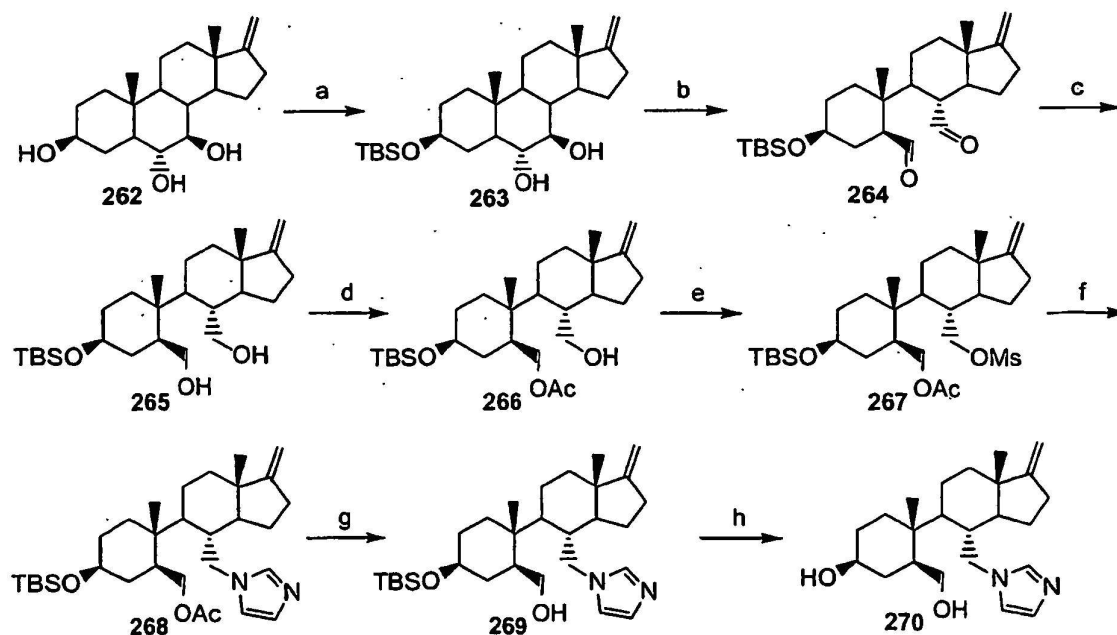
Síntesis del compuesto 261

30 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **259**, con la excepción de la sustitución por *m*-toluidina, se preparó el compuesto **261** (91 mg) con un rendimiento del 60% partiendo del compuesto **193**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 412,20; C₂₇H₄₂NO₂.

EJEMPLO 33

35 El compuesto **270**, un compuesto representativo de la invención, se puede preparar según el Esquema de Reacción 33 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con el compuesto **270** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **262** se puede preparar según los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. 6.046.185.

ESQUEMA DE REACCIÓN 33



a) TBSCl, imidazol, DMAP, DMF, THF; b) NaIO₄, H₂O, THF; c) NaBH₄, MeOH, THF; d) Ac₂O, DMAP, piridina; e) MsCl, piridina; f) NaH, imidazol, DMF; g) LAH, THF; h) HOAc.

En general, el tratamiento con TBSCl e imidazol en DMF protege selectivamente un hidroxilo para proporcionar el compuesto **263**. La oxidación con NaIO₄ proporciona el compuesto **264** de dialdehído. La reducción con borohidruro sódico proporciona el compuesto **265**. La reacción con anhídrido acético y DMAP en piridina protege selectivamente un hidroxilo para proporcionar el compuesto **266**. El hidroxilo libre se hace reaccionar para proporcionar el compuesto **267** de mesilato mediante el uso de MsCl y piridina. El desplazamiento del mesilato por el anión de imidazol en DMF proporciona el compuesto **268**. El hidruro de litio y aluminio elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **269**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS para proporcionar el compuesto **270**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

10 Síntesis del compuesto 263

A una disolución de compuesto **262** en bruto (86,3 mmol) en DMF (90 mL) y THF (150 mL) que se enfrió en un baño de agua fría se le añadió DMAP (0,50 g, 4,1 mmol), imidazol (11,8 g, 173 mmol) y TBSCl (15,6 g, 104 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, y después se enfrió en un baño de agua fría. Se añadió agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **263** (38,0 g, cuantitativo) en forma de una espuma blanca.

Síntesis del compuesto 264

A una disolución de compuesto **263** (38,0 g, 86,3 mmol) en THF (250 mL) que se enfrió en un baño de agua fría se le añadió una suspensión espesa de NaIO₄ (36,9 g, 173 mmol) en agua (120 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se añadió agua (150 mL) y EtOAc (150 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el compuesto **264** en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Síntesis del compuesto 265

A una disolución de compuesto **264** en bruto (86,3 mmol) en THF (125 mL) y MeOH (125 mL) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (6,53 g, 173 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, y después a temperatura

ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de agua fría y se paró con ácido acético al 80% hasta un pH = 7,0. Se añadió agua (100 mL) y EtOAc (150 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. El residuo se agitó con hexanos (150 mL) durante 2 horas, y después el precipitado se filtró, lavando con hexanos (2 x 25 mL). El sólido se secó para proporcionar el compuesto **265** (19,8 g, 52% a partir del compuesto **263**) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 266

A una disolución de compuesto **265** (17,0 g, 38,9 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) y piridina (50 mL) que se enfrió en un baño de agua fría se le añadió DMAP (0,50 g, 4,1 mmol) y después anhídrido acético (4,0 mL, 43 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió salmuera (120 mL) y EtOAc (250 mL). Las capas se separaron y la porción acuosa se volvió a extraer con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 mL), se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 49:1, 19:1, 9:1, 4:1) para proporcionar el compuesto **266** (11,0 g, 59%) en forma de un sólido blanco.

Síntesis del compuesto 267

A una disolución agitada de compuesto **266** (2,4 g, 5,0 mmol) en piridina (20 mL) se le añadió MsCl (0,39 mL, 5,0 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera, y los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto **267** (2,8 g, 100%) en forma de un sólido pálido.

Síntesis del compuesto 268

A una disolución agitada de imidazol (66 mg, 0,97 mmol) en DMF (6 mL) a temperatura ambiente se le añadió NaH (39 mg, 60% en aceite mineral, 0,97 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se aclaró y se añadió compuesto **267** (200 mg, 0,36 mmol) en forma sólida. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas 45 min y después se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con tolueno (200 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El compuesto **268** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto 269

A una disolución agitada de compuesto **268** (0,36 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (0,57 mL, 0,57 mmol) gota a gota. Después de 5 minutos a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes Na₂SO₄·10H₂O sólido (184 mg, 0,57 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El compuesto 269 en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

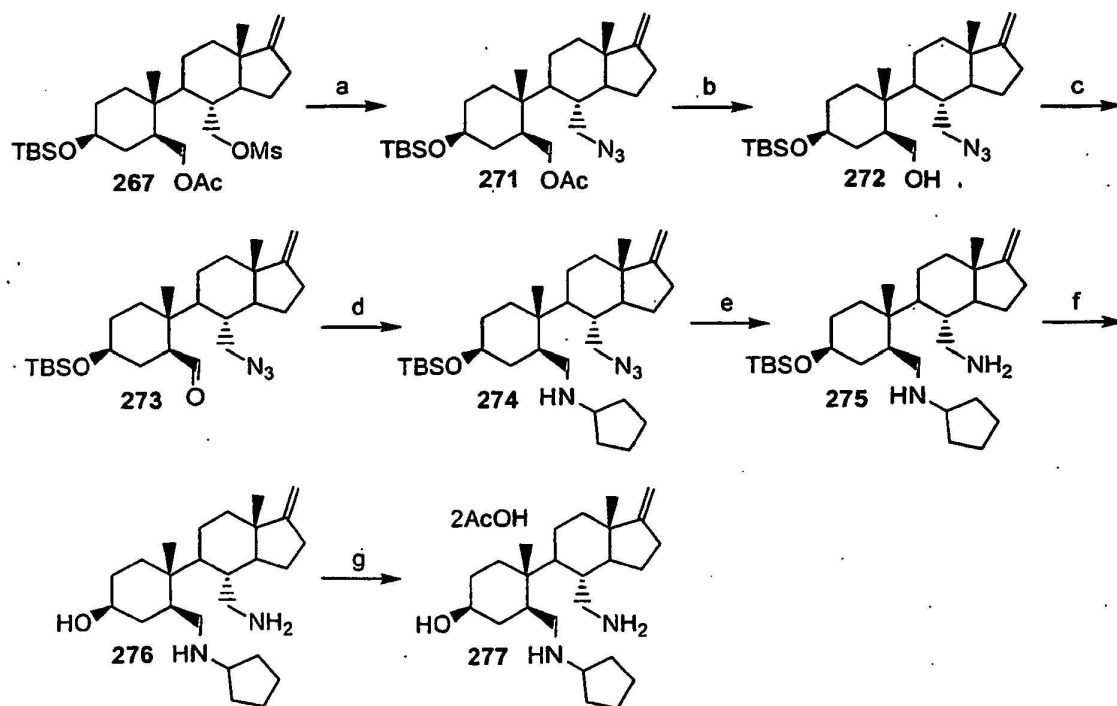
Síntesis del compuesto 270

Una disolución de compuesto **269** en bruto (0,36 mmol) en HOAc al 80% (4 mL) se agitó a 40 °C durante 6,5 horas. Los disolventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/Et₃N, 8:1,5:0,5) para proporcionar el compuesto **270** (110 mg, 82% a partir del compuesto **267**). LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 372,87; C₂₃H₃₇N₂O₂.

EJEMPLO 34

Los compuestos **276-277**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 34 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **276-277** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **267** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 33.

ESQUEMA DE REACCIÓN 34



a) NaN₃, DMF; b) K₂CO₃, MeOH, H₂O; c) NMO, TPAP, CH₂Cl₂; d) ciclopentilamina, NaB(OAc)₃H, tamices moleculares de 4 Å, 1,2-dicloroetano; e) LAH, THF; f) 80% AcOH; g) 80% AcOH

- 5 En general, el desplazamiento con azida del mesilato mediante NaN₃ en DMF proporciona el compuesto **271**. La hidrólisis básica del acetato proporciona el compuesto **272**. La oxidación catalizada mediante TPAP del grupo hidroxilo proporciona el compuesto **273**. La aminación reductora con ciclopentilamina proporciona el compuesto **274**. El hidruro de litio y aluminio reduce la azida para proporcionar el compuesto **275**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina el grupo TBS para proporcionar el compuesto **276**. Tras la purificación en columna, el tratamiento posterior con ácido acético al 80% proporciona la sal del compuesto **277**.

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto **271**

- 15 Una mezcla de compuesto **267** (1,8 g, 3,2 mmol) y NaN₃ (420 mg, 6,5 mmol) en DMF (26 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (300 mL), se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto **271** (1,56 g, 95%).

Síntesis del compuesto **272**

- 20 Una mezcla de compuesto **271** (1,35 g, 2,68 mmol), K₂CO₃ (2,9 g, 21 mmol) en MeOH/THF/agua (50 mL/50 mL/39 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayor parte de los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria, y el residuo se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 85:15) para proporcionar el compuesto **272** (856 mg) con un rendimiento del 69%.

Síntesis del compuesto **273**

- 25 A una disolución agitada de compuesto **272** (892 mg, 1,93 mmol) en CH₂Cl₂ (35 mL) se le añadió NMO (333 mg, 2,84 mmol) y TPAP (57 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas 15 min y después el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto **273** (769 mg) con un rendimiento del 87%.

Síntesis del compuesto **274**

5 A una disolución agitada de compuesto **273** (170 mg, 0,37 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se le añadió ciclopentilamina (0,18 mL, 1,8 mmol), tamices moleculares de 4 Å (170 mg), y NaB(OAc)₃H (331 mg, 1,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 28 horas y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se filtró a través de una columna de sílice con EtOAc/MeOH (9:1), y el compuesto **274** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto **275**

10 A una disolución agitada de compuesto **274** (0,37 mmol) en THF (15 mL) a 0 °C se le añadió LAH 1 M en THF (1,9 mL, 1,9 mmol) gota a gota. Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La reacción se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió por partes Na₂SO₄·10H₂O sólido (596 mg, 1,9 mmol). Después de 5 min a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El compuesto **275** en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Síntesis del compuesto **276**

15 Una disolución de compuesto **275** en bruto (0,37 mmol) en HOAc al 80% (5 mL) se agitó a 40 °C durante 7,5 horas. Los disolventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH/agua/Et₃N, 6,5:2,5:0,5:0,5) para proporcionar el compuesto **276** (74 mg, 52% a partir del compuesto **273**).

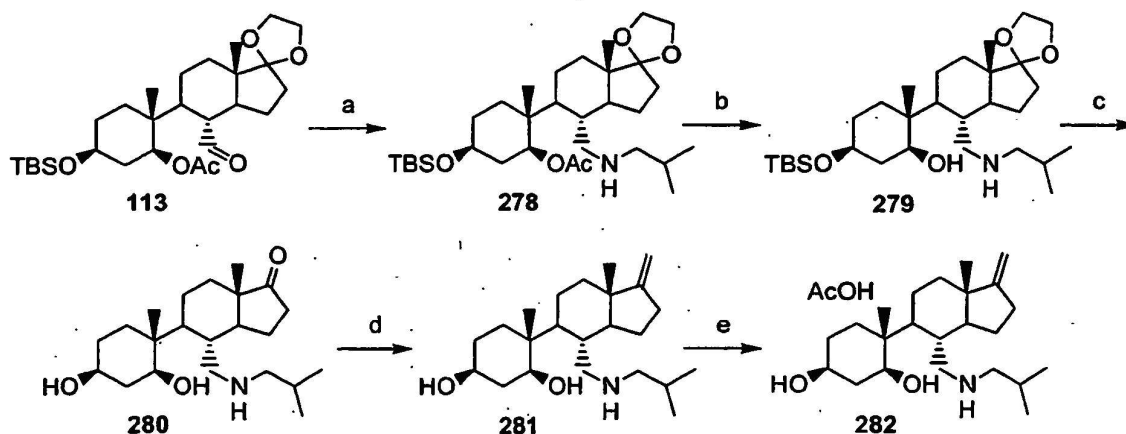
Síntesis del compuesto **277**

20 Una disolución de compuesto **276** (74 mg) en HOAc al 80% (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente unos cuantos minutos y después los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El residuo se co-evaporó con MeOH varias veces y se secó a vacío. El producto se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se trató con una pequeña cantidad de acetonitrilo. Los disolventes se eliminaron y el producto se secó a vacío para proporcionar el compuesto **277** (90 mg, 93%) en forma de un polvo blanquecino: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 388,98; C₂₅H₄₅N₂O.

EJEMPLO 35

25 Los compuestos **282-306**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 35 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **282-306** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **113** se puede preparar según los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 12.

ESQUEMA DE REACCIÓN 35



a) isobutilamina, NaB(OAc)₃H, TM 4 Å, DCE; b) LiAlH₄, THF; c) 80% AcOH, 40°C; d) MePPh₃Br, KO^tBu, THF; e) 80% AcOH.

30 En general, la aminación reductora de un compuesto de cetona o aldehído tal como el compuesto **113** con una amina tal como isobutilamina proporciona una amina tal como el compuesto **278**. La reducción con hidruro de litio y aluminio elimina el grupo acilo para proporcionar el compuesto **279**. El tratamiento con ácido acético al 80% elimina tanto el grupo TBS como el grupo cetral cíclico para proporcionar el compuesto **280**. La olefinación mediante el uso de MePPh₃Br y KO^tBu en THF proporciona el compuesto **281**. El tratamiento con ácido acético al 80% proporciona la sal del compuesto **282**.

35

Los siguientes son ejemplos específicos de los compuestos preparados anteriormente.

Síntesis del compuesto 278

5 Una mezcla de compuesto **113** (0,18 g, 0,35 mmol), isobutilamina (0,18 mL, 1,8 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (0,15 g) en DCE (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaB(OAc)₃H (0,395 g, 1,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃, después con salmuera dos veces, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar una mezcla de compuesto **278** y la imina del compuesto **278** (0,240 g) en forma de un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Síntesis del compuesto 279

A una disolución de la mezcla de compuesto **278** y su imina (0,33 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiAlH₄ (0,99 mL de una disolución 1 M en THF, 0,99 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con Na₂SO₄·10H₂O y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró, lavando con EtOAc, y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto **279** en bruto (0,137 g) en forma de un vidrio incoloro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 280

El compuesto **279** en bruto (0,33 mmol) se disolvió en ácido acético al 80% (7 mL) y se agitó a 40 °C durante la noche, y después se concentró. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **280** (0,083 g) en forma de un vidrio incoloro.

20 Síntesis del compuesto 281

Una mezcla de KO^tBu (0,184 g, 1,56 mmol) y MePPh₃Br (0,557 g, 1,56 mmol) en THF (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se añadió una disolución de compuesto **281** (0,083 g, 0,20 mmol) en THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con una disolución saturada de NH₄Cl y se concentró. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **281** que se usó para la siguiente reacción.

Síntesis del compuesto 282

30 Una mezcla de compuesto **281** (0,2 mmol), AcOH al 80% y MeOH se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en agua y se lavó con CH₂Cl₂ (5 x 5 mL), y después se concentró. La precipitación a partir de hexanos proporcionó el compuesto **282** (0,042 g, 28% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 364,22; C₂₃H₄₂NO₂.

Síntesis del compuesto 283

35 Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,329 g (1,47 mmol) de NaB(OAc)₃H y el tiempo de reacción fue de 4 días, se hizo reaccionar el compuesto **113** (0,25 g, 0,49 mmol) con 3-(aminometil)piridina (0,25 mL, 2,5 mmol) para proporcionar el intermedio de imina (0,225 g, 77%, espuma blanca). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con la excepción de que el tiempo de reacción fue de 5 horas, el intermedio de imina (0,376 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (1,50 mL de una disolución 1 M en Et₂O, 1,50 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto con el TBS escindido (0,162 g, espuma amarilla). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 20 mL de AcOH al 80% y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, la mezcla de intermedio de alcohol en bruto (0,376 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona (0,095 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 0,163 g (1,38 mmol) de KO^tBu y 0,492 g (1,38 mmol) de MePPh₃Br y después de parar la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el intermedio de cetona (0,23 mmol) se convirtió en el alqueno. La precipitación a partir de Et₂O proporcionó el compuesto **283** (0,014 g, 7% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 397,75; C₂₅H₃₈N₂O₂.

Síntesis del compuesto 284

50 Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, se hizo reaccionar el compuesto **113** (0,18 g, 0,35 mmol) con etanolamina (0,11 mL, 1,8 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,053 g, 27%, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, se hizo reaccionar el intermedio de amina (0,096 mmol) con LiAlH₄ (0,19 mL de una disolución 1 M en THF, 0,19 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol con cierta escisión de TBS (0,040 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 6 mL de ácido acético al 80% y el residuo no se purificó, la mezcla de intermedio de alcohol en bruto se convirtió en el intermedio de cetona en forma

de la sal de ácido acético (0,041 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, el intermedio de cetona (0,096 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo no se lavó con CH₂Cl₂, el alqueno en bruto se convirtió en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de hexanos/CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **284** (0,015 g, 10% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 352,12; C₂₁H₃₈NO₃.

Síntesis del compuesto 285

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,20 g de tamicos moleculares de 4 Å, la reacción comenzó con 0,395 g (1,77 mmol) de NaB(OAc)₃H, después se añadieron otros 0,263 g (1,18 mmol) de NaB(OAc)₃H después de 2 días y el tiempo de reacción total fue de 6 días, se hizo reaccionar el compuesto **113** (0,30 g, 0,59 mmol) con furfuralmina (0,27 mL, 3,0 mmol) para proporcionar una mezcla de intermedios de amina e imina (0,283 g, espuma blanca). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con la excepción de que el tiempo de reacción fue de 5 horas, la mezcla de intermedios de amina/imina (0,48 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (1,44 mL de una disolución 1 M en Et₂O, 1,44 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto con la mayoría del TBS escindido (0,248 g, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 20 mL de AcOH al 80%, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y el residuo, tras la purificación, se disolvió en THF (6 mL) y se trató con HCl 2 N (2 mL) a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró, la mezcla de intermedio de alcohol en bruto (0,481 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de HCl (0,146 g, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 0,236 g (2,00 mmol) de KO^tBu y 0,715 g (2,00 mmol) de MePPh₃Br, se añadió DMF (0,5 mL) y después de parar la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el intermedio de cetona (0,33 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, el alqueno en bruto se convirtió en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de Et₂O proporcionó el compuesto **285** (0,013 g, 14% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido marrón claro. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 388,16; C₂₄H₃₈NO₃.

Síntesis del compuesto 286

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con la excepción de que el residuo no se purificó, se hizo reaccionar el compuesto **113** (0,18 g, 0,35 mmol) con *N,N*-dimetiletilendiamina (0,20 mL, 1,8 mmol) para proporcionar una mezcla de intermedios de amina e imina (0,192 g, aceite incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, la mezcla de intermedios de amina/imina (0,33 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,99 mL de una disolución 1 M en THF, 0,99 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto (0,137 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con la excepción de que el residuo no se purificó, el intermedio de alcohol en bruto se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de ácido acético (0,147 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, el intermedio de cetona (0,33 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo no se lavó con CH₂Cl₂, el alqueno en bruto se convirtió en la sal de ácido acético. La concentración a partir de CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **286** (0,072 g, 47% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido amarillo claro: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 379,03; C₂₃H₄₃N₂O₂.

Síntesis del compuesto 287

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, se hizo reaccionar el compuesto **113** (0,18 g, 0,35 mmol) con 2-(1-ciclohexenil)etilamina (0,25 mL, 1,8 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,165 g, 77%, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, se hizo reaccionar el intermedio de amina (0,27 mmol) con LiAlH₄ (0,53 mL de una disolución 1 M en THF, 0,53 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto (0,132 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con la excepción de que se usaron 8 mL de ácido acético al 80%, el intermedio de alcohol en bruto se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de ácido acético (0,108 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, el intermedio de cetona (0,23 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo se lavó con Et₂O (4 x 5 mL) en vez de CH₂Cl₂, se convirtió el alqueno en bruto en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de hexanos/CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **287** (0,051 g, 31 % a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido blanco: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 416,26; C₂₇H₄₆NO₂.

Síntesis del compuesto 288

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con la excepción de que el residuo no se purificó, el compuesto **113** (0,35 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-aminoetil)morfolina (0,23 mL, 1,8 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,205 g, 94%, aceite incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, se hizo reaccionar el intermedio de amina (0,33 mmol) con LiAlH₄ (0,66 mL de

una disolución 1 M en THF, 0,66 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto (0,150 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 8 mL de ácido acético al 80% y el residuo no se purificó, el intermedio de alcohol en bruto se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de ácido acético (0,203 g, aceite marrón). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, el intermedio de cetona (0,33 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice después del lavado, el alqueno en bruto se convirtió en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de Et₂O proporcionó el compuesto **288** (0,108 g, 64% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido blanquecino. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 421,16; C₂₅H₄₅N₂O₃.

Síntesis del compuesto 289

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,125 g de tamices moleculares de 4 Å, la reacción comenzó con 0,329 g (1,47 mmol) de NaB(OAc)₃H, y después se añadieron otros 0,219 g (0,982 mmol) de NaB(OAc)₃H después de 2 días, y el tiempo de reacción total fue de 6 días, el compuesto **113** (0,25 g, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con *m*-toluidina (0,27 mL, 2,5 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,240 g, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con la excepción de que el tiempo de reacción fue de 5 horas, el intermedio de amina (0,400 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,80 mL de una disolución 1 M en Et₂O, 0,80 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto con la mayor parte del TBS escindido (0,224 g, aceite amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 20 mL de AcOH al 80% y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, la mezcla de intermedio de alcohol en bruto (0,400 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona (0,135 g, sólido marrón claro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 0,238 g (2,01 mmol) de KO^tBu y 0,719 g (2,01 mmol) de MePPh₃Br y después de parar la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, el intermedio de cetona (0,34 mmol) se convirtió en el alqueno. La concentración a partir de CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **289** (0,095 g, 49% a partir del compuesto **113**) en forma de una espuma amarilla.

Síntesis del compuesto 290

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,10 g de tamices moleculares de 4 Å y 6 mL de DCE, la reacción comenzó con 0,165 g (0,740 mmol) de NaB(OAc)₃H, después se añadieron otros 0,083 g (0,37 mmol) de NaB(OAc)₃H después de 8 horas y el tiempo de reacción total fue de 2 días, el compuesto **113** (0,197 g, 0,387 mmol) se hizo reaccionar con bencilamina (0,21 mL, 1,9 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,171 g, 73%, goma incolora). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con las excepciones de que se usaron 6 mL de THF y el tiempo de reacción fue de 5 horas, el intermedio de amina (0,28 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,56 mL de una disolución 1 M en THF, 0,56 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto con el TBS escindido (0,132 g, goma incolora). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que el alcohol se trató con HCl 2 N (2 mL) en THF (6 mL) en vez de ácido acético al 80% y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, la mezcla de intermedio de alcohol en bruto (0,28 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona (0,095 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 0,162 g (1,44 mmol) de KO^tBu, 0,514 g (1,44 mmol) de MePPh₃Br y 13 mL de THF y después de parar la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y MeOH (10 mL), y después se filtró a través de Celite, el intermedio de cetona (0,24 mmol) se convirtió en el alqueno. La precipitación a partir de ACN proporcionó el compuesto **290** (0,063 g, 41% a partir del compuesto **113**) en forma de un sólido blanco. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 382,06; C₂₅H₃₆NO₂.

Síntesis del compuesto 291

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por 3-fluorobencilamina, se preparó el compuesto **291** (0,039 g) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 23% partiendo del compuesto **95**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 416,21; C₂₆H₃₉FNO₂.

Síntesis del compuesto 292

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por morfolina, se preparó el compuesto **292** (0,089 g) en forma de un sólido rosa claro con un rendimiento del 58% partiendo del compuesto **95**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 378,12; C₂₃H₄₀NO₃.

Síntesis del compuesto 293

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por 3,4-(metilendioxi)anilina, se preparó el compuesto **293** (0,068 g) en forma de un sólido blanco con un rendi-

miento del 45% partiendo del compuesto **95**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 428,37; C₂₆H₃₈NO₄.

Síntesis del compuesto 294

5 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por isobutilamina, se preparó el compuesto **294** (0,111 g) en forma de un sólido naranja con un rendimiento del 75% partiendo del compuesto **95**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 364,12; C₂₃H₄₂NO₂.

Síntesis del compuesto 295

10 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por ciclohexilamina, se preparó el compuesto **295** (0,029 g) en forma de un sólido naranja con un rendimiento del 18% partiendo del compuesto **95**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 390,12; C₂₅H₄₂NO₂.

Síntesis del compuesto 296

15 Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por *N*-metilanilina, se preparó el compuesto **296** (0,040 g) en forma de un sólido naranja con un rendimiento del 28% partiendo del compuesto **95**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 397,86; C₂₆H₄₀NO₂.

Síntesis del compuesto 297

20 Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,20 g de tamices moleculares de 4 Å y 7 mL de DCE, la mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir NaB(OAc)₃H, el tiempo de reacción fue de 3 días y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1; EtOAc/MeOH, 9:1), el compuesto **95** (0,25 g, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con 3-(aminometil)piridina (0,25 mL, 2,5 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,266 g, 90%, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con la excepción de que el tiempo de reacción se desarrolló durante la noche, el intermedio de amina (0,44 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,98 mL de una disolución 1 M en Et₂O, 0,98 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol (0,255 g, espuma amarilla). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 20 mL de AcOH al 80%, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 días y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/H₂O/Et₃N, 9:1:0,25:0,25), el intermedio de alcohol (0,46 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en forma de amina libre (0,039 g, sólido marrón claro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 0,069 g (0,58 mmol) de KO^tBu, 0,209 g (0,585 mmol) de MePPH₃Br y 7 mL de THF, la reacción se agitó durante 1 hora antes de añadir la disolución de intermedio de cetona y el tiempo de reacción fue de 2 días, el intermedio de cetona (0,097 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo no se purificó mediante cromatografía, el alqueno en bruto se convirtió en el compuesto **297** (0,011 g, 5% a partir de INT1703) en forma de un vidrio amarillo. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 399,16; C₂₅H₃₉N₂O₂.

Síntesis del compuesto 298

40 Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,20 g de tamices moleculares de 4 Å y 7 mL de DCE, la mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir NaB(OAc)₃H, el tiempo de reacción fue de 3 días y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 3:2, 1:1), el compuesto **95** (0,25 g, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con furfurilamina (0,23 mL, 2,5 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,269 g, 93%, espuma amarilla). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, el intermedio de amina (0,46 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,98 mL de una disolución 1 M en Et₂O, 0,98 mmol) durante la noche, después se añadieron otros 1,96 mL de disolución de LiAlH₄ (1 M en Et₂O, 1,96 mmol) antes de reaccionar adicionalmente durante la noche para proporcionar el intermedio de alcohol (0,228 g, espuma blanca). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 20 mL de AcOH al 80% y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 días, el intermedio de alcohol (0,42 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de ácido acético (0,229 g, vidrio amarillo). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con la excepción de que se usaron 0,2 mL de DMF, el intermedio de cetona (0,42 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, el alqueno en bruto se convirtió en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de Et₂O proporcionó el compuesto **298** (0,088 g, 40% a partir del compuesto **95**) en forma de un sólido naranja. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 388,05; C₂₄H₃₈NO₃.

Síntesis del compuesto 299

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,20 g de tamices moleculares de 4 Å y 7 mL de DCE, la mezcla se agitó durante 1 hora antes de añadir NaB(OAc)₃H, el tiempo de reacción fue de 3 días y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc; EtOAc/MeOH/Et₃N, 9:1:0,3), el compuesto **95** (0,25 g, 0,49 mmol) se hizo reaccionar con etanolamina (0,15 mL, 2,5 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,274 g, cuantitativo, espuma amarilla). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, el intermedio de amina (0,49 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,98 mL de una disolución 1 M en Et₂O, 0,98 mmol) durante la noche, después se añadieron otros 0,98 mL de disolución de LiAlH₄ (1 M en Et₂O, 0,98 mmol) antes de reaccionar adicionalmente durante la noche para proporcionar el intermedio de alcohol (0,224 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 20 mL de AcOH al 80% y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 días, el intermedio de alcohol (0,44 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en forma de la sal de ácido acético (0,216 g, vidrio incoloro). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con la excepción de que se usaron 0,5 mL de DMF, el intermedio de cetona (0,44 mmol) se convirtió en el alqueno en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo no se purificó mediante cromatografía, el alqueno en bruto se convirtió en la sal de ácido acético. La concentración a partir de CH₂Cl₂ proporcionó los compuestos **299** (0,041 g, 20% a partir del compuesto **95**) en forma de un sólido amarillo. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 352,06; C₂₁H₃₈NO₃.

Síntesis del compuesto 300

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,10 g de tamices moleculares de 4 Å, el tiempo de reacción fue de 2,5 días y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/EtOAc, 8:2), el compuesto **95** (0,10 g, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con *m*-toluidina (0,10 mL, 0,93 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,091 g, 77%, goma amarillenta). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con las excepciones de que se usaron 8 mL de THF, se añadió una disolución de LiAlH₄ a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos antes de agitar a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción fue de 3,5 horas, el intermedio de amina (0,15 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,45 mL de una disolución 1 M en THF, 0,45 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 4 mL de AcOH al 80% y el tiempo de reacción fue de 5 horas, el intermedio de alcohol en bruto (0,15 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 7 mL de THF y 0,5 mL de DMF y después de parar la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y MeOH (5 mL), y después se filtró a través de Celite, el intermedio de cetona (0,15 mmol) se convirtió en el alqueno (0,021 g, goma pálida). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo no se purificó mediante cromatografía, el alqueno se convirtió en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de ACN/MeOH proporcionó el compuesto **300** (0,020 g, 21% a partir del compuesto **95**) en forma de una espuma amarilla.

Síntesis del compuesto 301

Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **278**, con las excepciones de que se usaron 0,10 g de tamices moleculares de 4 Å, el tiempo de reacción fue de 2,5 días y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 9:1), el compuesto **95** (0,10 g, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con pirrolidina (0,10 mL, 1,2 mmol) para proporcionar el intermedio de amina (0,090 g, 82%, goma clara). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **279**, con las excepciones de que se usaron 8 mL de THF, se añadió una disolución de LiAlH₄ a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos antes de agitar a temperatura ambiente, y el tiempo de reacción fue de 3,5 horas, el intermedio de amina (0,16 mmol) se hizo reaccionar con LiAlH₄ (0,45 mL de una disolución 1 M en THF, 0,45 mmol) para proporcionar el intermedio de alcohol en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **280**, con las excepciones de que se usaron 4 mL de AcOH al 80% y el tiempo de reacción fue de 5 horas, el intermedio de alcohol en bruto (0,16 mmol) se convirtió en el intermedio de cetona en bruto. Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **281**, con las excepciones de que se usaron 7 mL de THF y 0,5 mL de DMF y después de parar la mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL) y MeOH (5 mL), y después se filtró a través de Celite, el intermedio de cetona (0,16 mmol) se convirtió en el alqueno (0,029 g, goma). Mediante el uso del procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de que el residuo no se purificó mediante cromatografía, el alqueno se convirtió en la sal de ácido acético. La precipitación a partir de ACN/MeOH proporcionó el compuesto **301** (0,038 g, 42% a partir de INT1703) en forma de una espuma blanquecina. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 362,18; C₂₃H₄₀NO₂.

Síntesis del compuesto 302

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por *N,N*-dimetiletilendiamina, se preparó el compuesto **302** (0,067 g) en forma de un sólido naranja con un rendimiento del 39% partiendo del compuesto **205**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 393,03; C₂₄H₄₅N₂O₂.

Síntesis del compuesto 303

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por 3,4-(metilendioxi)anilina, se preparó el compuesto **303** (0,055 g) en forma de un sólido naranja con un rendimiento del 33% partiendo del compuesto **205**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 441,95; C₂₇H₄₀NO₄.

Síntesis del compuesto 304

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por ciclohexilamina, se preparó el compuesto **304** (0,022 g) en forma de un sólido amarillo claro con un rendimiento del 12% partiendo del compuesto **205**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 404,05; C₂₆H₄₆NO₂.

Síntesis del compuesto 305

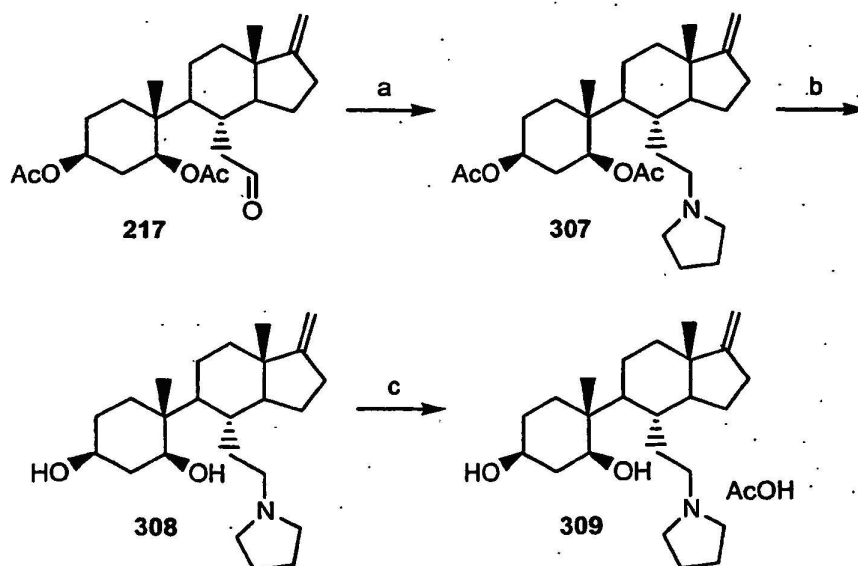
Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por 3-trifluorometilnilina, se preparó el compuesto **305** (0,096 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 54% partiendo del compuesto **205**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 465,45; C₂₇H₃₈F₃NO₂.

Síntesis del compuesto 306

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **282**, con la excepción de la sustitución por isobutilamina, el compuesto **306** (0,035 g) se preparó en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 21 % partiendo del compuesto **205**: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 378,08; C₂₄H₄₄NO₂.

EJEMPLO 36

Los compuestos **308-310**, compuestos representativos de la invención, se pueden preparar según el Esquema de Reacción 36 siguiente. Se podría producir cualquier número de compuestos relacionados con los compuestos **308-310** mediante el uso de una metodología similar. El compuesto de partida **217** se puede preparar según el procedimiento descrito anteriormente en el Ejemplo 24.

ESQUEMA DE REACCIÓN 36

a) pirrolidina, NaB(OAc)₃H, TM 4 Å, DCE; b) LiAlH₄, THF; c) 80% AcOH, MeOH.

En general, la aminación reductora del compuesto **217** proporciona el compuesto **307**. Se usa un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, para reducir los hidroxilos protegidos con éster para proporcionar el compuesto **305**. El tratamiento con ácido acético al 80% forma la sal de acetato amónico del compuesto **309**.

Síntesis del compuesto 307

Una mezcla de compuesto **217** (0,20 g, 0,49 mmol), pirrolidina (0,18 mL, 2,2 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (0,20 g) en DCE (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaB(OAc)₃H (0,297 g, 1,33 mmol), lavando con DCE (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (3 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite, lavando con EtOAc (25 mL). El filtrado se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto **307** (0,235 g, cuantitativo) en forma de un vidrio incoloro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 308

A una disolución de compuesto **307** (0,49 mmol) en THF (10 mL) se le añadió LiAlH₄ (0,88 mL de una disolución 1 M en THF, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se paró con Na₂SO₄·10H₂O y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró, lavando con EtOAc, y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH, 9:1; EtOAc/MeOH/Et₃N, 9:0,75:0,25) para proporcionar el compuesto **308** en forma de un sólido blanco que se usó para la siguiente reacción.

Síntesis del compuesto 309

Una mezcla de compuesto **308**, AcOH al 80% (1 mL) y MeOH (5 mL) se concentró mediante evaporación rotatoria. La concentración a partir de CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto **309** (0,168 g, 79% a partir de INT5) en forma de una espuma blanca: LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 375,95; C₂₄H₄₂NO₂.

Síntesis del compuesto 310

Mediante el uso de los procedimientos descritos para la síntesis del compuesto **309**, con la excepción de la sustitución por *m*-toluidina, se preparó el compuesto **310** (0,20 g) en forma de una espuma amarilla con un rendimiento del 69% partiendo del compuesto **217**. LC/MS (infusión directa, electronebulización +ve, NH₄OAc 10 mM en agua y MeCN 3:7) 412,01; C₂₇H₄₂NO₂.

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon según los Ejemplos anteriores:

- Compuesto **25**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-hidroxi-etil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **29**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **38**; 5-(1β-metil)-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-(2-hidroxi-etil)-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **45**; 5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **51**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **59**; 5-(1β-metil-4β-amino-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **67**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-amino-etil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **68**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-amino-etil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-etilidenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **77**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-aminometil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **78**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-aminometil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **79**; 5-(1β-metil)-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-aminometil-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-indeno, sal de cloruro amónico;
- Compuesto **80**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-aminometil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;
- Compuesto **81**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-aminometil-7aβ-metil-1-etilidenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;
- Compuesto **88**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **89**; 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

- Compuesto **100**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **101**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **107**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-aminoetil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5 Compuesto **108**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-aminoetil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **119**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **120**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 10 Compuesto **132**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-difluorometilenoctahidroindeno;
- Compuesto **133**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-difluorometilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;
- 15 Compuesto **143**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-diclorometilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;
- Compuesto **157**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1 β -(propen-2-il)octahidroindeno;
- Compuesto **158**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1 β -(propen-2-il)octahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 20 Compuesto **163**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-hidroxietil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-3 α ,4,5,6,7,7 α -hexahidro-3H-indeno;
- Compuesto **178**; 5-(1 β -metil-4 α ,5 α -dihidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 25 Compuesto **182**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-dimetilaminoprop-1-enil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **183**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-dimetilaminoprop-1-enil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **184**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(4-clorofenil)etil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 30 Compuesto **185**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-piridin-3-ilet)il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **189**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -etilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **192**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(4-etoxifenil)et-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -acetoxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 35 Compuesto **195**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(piridin-2-il)et-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **196**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(piridin-3-il)et-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 40 Compuesto **197**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(hept-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **198**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(4-benciloxibut-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- Compuesto **199**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-dimetilaminoprop-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 45 Compuesto **200**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(4-clorofenil)etenil)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;

- Compuesto **201**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(4-hidroxi-but-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **203**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxi-prop-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 β -metil-1-metilenocahidroindeno;
- 5 Compuesto **210**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-(4-clorofenil)prop-2Z-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **211**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-(4-clorofenil)prop-2E-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- 10 Compuesto **212**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(4-dimetilaminobut-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **219**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(4-dimetilaminobut-2Z-en-1-il)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **220**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(4-dimetilaminobut-2Z-en-1-il)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 15 Compuesto **221**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(3-piridin-3-ilprop-2Z-en-1-il)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **222**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(3-piridin-3-ilprop-2E-en-1-il)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **225**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(metilsulfonil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- 20 Compuesto **227**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(acetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **229**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(etil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 25 Compuesto **231**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(bencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **232**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(bencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **233**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(ciclopropilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 30 Compuesto **235**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(dimetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **236**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(dimetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 35 Compuesto **240**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(metil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **241**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(metil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **242**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(guanidino)metil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de cloruro amónico;
- 40 Compuesto **243**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(2-metilpropil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno;
- Compuesto **244**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(2-metilpropil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 45 Compuesto **245**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(1-metilpiperidin-4-il)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenocahidroindeno, sal de diacetato amónico;

- Compuesto **246**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(3-nitrobencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **247**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(piperonil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5 Compuesto **248**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(pirrol-2-ilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **249**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(furfuril)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 10 Compuesto **250**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(piridin-3-ilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **252**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(pirrolidin-1-il)metilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **253**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(pirrolidin-1-il)metilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 15 Compuesto **254**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-hidroxi-etil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **255**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-dimetilaminoetil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 20 Compuesto **256**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(ciclohexil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **257**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(piridin-3-ilmetil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **258**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(furfuril)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 25 Compuesto **259**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-fluorofenil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **260**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(piridin-3-il)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- 30 Compuesto **261**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-metilfenil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **270**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(imidazol-1-il)metil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **276**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(ciclopentil)aminometilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- 35 Compuesto **277**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(ciclopentil)aminometilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de diacetato amónico;
- Compuesto **282**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-metilpropil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 40 Compuesto **283**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(piridin-3-ilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **284**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-hidroxi-etil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **285**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(furfuril)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 45 Compuesto **286**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-dimetilaminoetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;

- Compuesto **287**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-ciclohex-1-en-1-iletil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **288**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-morfolin-4-iletil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5 Compuesto **289**; 5-(1 β -metil)-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(3-metilfenil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **290**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(bencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **291**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-fluorobencil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 10 Compuesto **292**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(morfolin-4-il)metilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **293**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(1,3-benzodioxol-5-il)aminometilciclohexil)-4 β -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metile-noctahidroindeno;
- 15 Compuesto **294**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-metilpropil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **295**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(ciclohexil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **296**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(N-fenil-N-metilamino)metilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- 20 Compuesto **297**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(piridin-3-ilmetil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **298**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(furfuril)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 25 Compuesto **299**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-hidroxietil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **300**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-metilfenil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **301**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(pirrolidin-1-il)metilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 30 Compuesto **302**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(2-dimetilaminoetil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metile-noctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **303**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(1,3-benzodioxol-5-il)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metile-noctahidroindeno;
- 35 Compuesto **304**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(ciclohexil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **305**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(3-trifluorometilfenil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metile-noctahidroindeno;
- Compuesto **306**; 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(2-metilpropil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 40 Compuesto **308**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-pirrolidin-1-iletil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno;
- Compuesto **309**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-pirrolidin-1-iletil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno, sal de acetato amónico;
- Compuesto **310**; 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-(3-metilfenil)aminoetil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoc-tahidroindeno.
- 45 Todos los compuestos de la invención preparados como se mencionó anteriormente que existen en forma de base o en forma de ácido libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con

la base o el ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales de los compuestos preparados anteriormente se pueden convertir en su forma de base o de ácido libre mediante técnicas habituales.

EJEMPLOS DE UTILIDAD

EJEMPLO A

5 EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE EL EDEMA DE OREJA EN UN MODELO DE RATÓN TH1 DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO RETARDADO A HAPTENO QUÍMICO

Los modelos de hipersensibilidad de tipo retardado son respuestas dependientes de las células T. El tipo de hapteno químico usado puede desviar la respuesta de células T hacia una polarización predominantemente TH1 o TH2. La oxazolona y el di-nitro-cloro-benceno (DNCB) inducen una respuesta inmunitaria TH1 dominante.

10 Los ratones se sensibilizan en el día 0 mediante aplicación epicutánea de 100 µL de una disolución al 3% de oxazolona en etanol al 95% sobre el abdomen afeitado. Este procedimiento se repite en el día 1. Seis días tras la sensibilización (es decir, en el día 5), se realiza la exposición de los ratones aplicando de manera tópica 25 µL de oxazolona al 0,8% disuelta en etanol al 95% a ambos lados de las orejas derechas, y 25 µL de etanol al 95% en las orejas izquierdas. En el día 6 (24 horas tras la exposición), se sacrifican los ratones, se extirpan ambas orejas y se recoge inmediatamente un disco estándar de tejido de cada oreja mediante el uso de un sacabocados. Se tiene cuidado de tomar muestras de los tejidos de la misma área de la oreja. Se mide inmediatamente el peso de los discos de tejido de la oreja. Los compuestos de ensayo se administran oralmente a una dosis de 5 mg/kg una vez al día durante 7 días (desde el día 0 hasta el día 6), con la última dosis 2 horas antes del sacrificio.

20 De manera alternativa, se sensibiliza a los ratones en el día 0 mediante la aplicación epicutánea de 50 µL de una disolución al 1% de di-nitroclorobenceno (DNCB) en una proporción 4:1 de acetona:aceite de oliva sobre el abdomen afeitado. Este procedimiento se repite en el día 5. Comenzando once días tras la sensibilización inicial, se realiza la exposición de los ratones 3 veces (en los días 10, 11, y 12) aplicando de manera tópica 25 µL de DNCB al 0,5% disuelto en una proporción 4:1 de acetona:aceite de oliva a ambos lados de las orejas derechas y 25 µL de vehículo en las orejas izquierdas. Veinticuatro horas tras la exposición, los ratones se sacrifican como se describió anteriormente. Los compuestos de ensayo se administran de manera oral a una dosis de 10 mg/kg una vez al día durante 5 días (desde el día 8 hasta el día 12), con la última dosis 2 horas antes de la exposición.

25 El edema de oreja se expresa como el incremento del peso de la oreja, y se calcula restando el peso de la oreja izquierda (expuesta al vehículo) del peso de la oreja derecha (expuesta a un hapteno químico). El porcentaje de inhibición del edema de oreja por los fármacos se calcula mediante el uso en la siguiente ecuación: $100 - ((\text{edema con fármaco} / \text{edema de control medio}) * 100)$.

30 Los compuestos de la invención se pueden analizar en este ensayo para demostrar su capacidad de inhibir la inflamación dérmica inducida mediante oxazolona y DNCB.

EJEMPLO B

35 EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE EL EDEMA DE OREJA EN UN MODELO DE RATÓN TH2 DE HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO RETARDADO HACIA ISOTIOCIANATO DE FLUORESCÉINA

Los ratones se sensibilizan en el día 0 mediante la aplicación epicutánea de 50 µL de una disolución al 0,5% de isotiocianato de fluoresceína (FITC) en acetona y ftalato de dibutilo 1:1 sobre el abdomen afeitado. Este procedimiento se repite en el día 7. Catorce días tras la sensibilización (es decir, en el día 13), se realiza la exposición de los ratones aplicando de manera tópica 25 µL de FITC al 0,5% disuelto en acetona y ftalato de dibutilo 1:1 a ambos lados de las orejas derechas y 25 µL de una disolución de acetona y ftalato de dibutilo 1:1 en las orejas izquierdas. En el día 14 (24 horas tras la exposición), los ratones se sacrifican, se extirpan ambas orejas y se recoge inmediatamente un disco estándar de tejido de cada oreja mediante el uso de un sacabocados. Se tiene cuidado de tomar muestras de los tejidos de la misma área de la oreja. Se mide inmediatamente el peso de los discos de tejido de la oreja. Los compuestos de ensayo (5-10 mg/kg) o el vehículo se administran de manera oral una vez al día durante 3 días (desde el día 11 hasta el día 13) 2 horas antes de la exposición.

45 El edema de oreja se expresa como el incremento del peso de la oreja, y se calcula restando el peso de la oreja izquierda (expuesta al vehículo) del peso de la oreja derecha (expuesta a FITC). El porcentaje de inhibición del edema de oreja por los fármacos se calcula mediante el uso en la siguiente ecuación: $100 - ((\text{edema con fármaco} / \text{edema de control medio}) * 100)$.

50 Se demostró que los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, inhibían la inflamación dérmica inducida por FITC a dosis menores de 20 mg/kg.

EJEMPLO C

EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA PERITONITIS INDUCIDA POR LPS EN RATÓN

- Se administra de manera oral fármaco (5 mg/kg) o vehículo cada día a los ratones durante cuatro días, con la última dosis 2 horas antes de la exposición. En el día 4, se expone a los ratones a solución salina o lipopolisacárido (LPS) disuelto en solución salina (4 mg/kg) por medio de una inyección intraperitoneal. A las 24 h o 48 h tras la exposición, se anestesia a los animales, y se sacrifican mediante exsanguinación cardíaca trans-torácica. La cavidad peritoneal se lava con EDTA helado que contiene solución salina tamponada con fosfato (PBS). El líquido de lavado peritoneal se centrifuga y se elimina el sobrenadante. El sedimento se resuspende en PBS a 4 °C. Se preparan citocentrífugados y se tiñen para la diferenciación y la enumeración manual de los tipos celulares. Además, se analiza en el líquido de lavado resuspendido el número absoluto de células y el recuento diferencial de células mediante el analizador hematológico CellDyn 3700SC (Abbott Laboratories Inc.).
- Se demostró que los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, inhibían la inflamación peritoneal inducida por LPS a dosis menores de 20 mg/kg.

EJEMPLO D

EFFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA DEGRADACIÓN DEL CARTÍLAGO EN RATONES

- Se usó este modelo para investigar el efecto de los compuestos nuevos sobre la degradación del cartílago inducida por la respuesta inflamatoria natural creada mediante la implantación de un cuerpo extraño. La actividad en este modelo puede ser indicativa de la actividad en la artritis.

- Se extirpa el cartílago costal xifoide de ratas sacrificadas con CO₂, se lava en Hibitane, y se aclara en solución salina tamponada con fosfato estéril. Se extrae un disco de 4 cm de diámetro del esternón con un sacabocados para cuero nº 4 de acero inoxidable, y se corta por la mitad. Cada mitad se pesa y se envuelve en algodón húmedo, estéril, pesado previamente, antes de la implantación. Se implanta de manera subcutánea un fragmento de cartílago envuelto en algodón en cada superficie dorsolateral de ratones CD/1 hembra anestesiados (con una edad de 6 - 8 semanas) por medio de una incisión de 1 cm a lo largo de la línea media dorsal (Día 0). Se administran a los ratones los artículos de ensayo mediante administración oral en los días 3 a 17. En el día 18, los ratones se sacrifican, se retira el algodón y el cartílago, y el cartílago se separa del algodón. Se pesan tanto el cartílago como el algodón, y se calculan las diferencias entre los pesos pre- y post-implante. El algodón se aclara con un 1 mL de tampón, y se preparan citocentrífugados y se tiñen para la diferenciación y la enumeración de los tipos celulares. Además, se analiza en el líquido de lavado resuspendido el número absoluto de células y el recuento diferencial de células mediante el analizador hematológico CellDyn 3700SC (Abbott Laboratories Inc.).

- El cartílago se digiere durante la noche en una disolución de papaína y cisteína-ácido clorhídrico a 65 °C y se analiza el contenido de glucosaminoglucano restante en el cartílago de manera espectrofotométrica, y se calcula como %GAG/mg de cartílago degradado (normalizado respecto del peso del cartílago pre-implante).

Los compuestos de la invención se pueden analizar en este ensayo para demostrar su capacidad de inhibir la degradación del cartílago.

EJEMPLO E

- ##### **EFFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE EL EDEMA DE OREJA DE RATÓN INDUCIDO POR AGENTE IRRITANTE**

- Se identifican de manera inequívoca varios ratones colocándoles una marca con un rotulador indeleble en la cola. Se administra de manera oral a los ratones una dosis de 15 mg/kg del compuesto de ensayo en 100 µL de β-ciclodextrina al 45% en solución salina. Los ratones se anestesian brevemente con un 2% de halotano, y se aplican 2 µg de 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) en 25 µl de acetona al lado interno y externo de la oreja izquierda del ratón. Se aplica acetona a la oreja derecha del ratón de la misma manera para servir como un control del vehículo. Los animales de control reciben el mismo tratamiento pero sin compuesto de ensayo. Después de 3 horas, se sacrifica a los ratones mediante dislocación cervical, y se extirpa una biopsia de tamaño estándar de las orejas y se pesa con una precisión de una décima de mg. Los datos se analizan hallando la diferencia de cada oreja izquierda menos la oreja derecha, y después calculando la inhibición en % del edema mediante $((\text{media Rx}/\text{media irritante}) \times 100) - 100$.

Los compuestos de la invención se pueden analizar en este ensayo para demostrar su capacidad de inhibir el edema dérmico inducido por PMA.

EJEMPLO F

- ##### **EFFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA MIGRACIÓN TRANSENDOTELIAL INDUCIDA POR CITOCINAS DE LOS LEUCOCITOS**

El ensayo de cámara de flujo permite un análisis *in vitro* del efecto de los compuestos de ensayo sobre la adhesión de los leucocitos al endotelio humano. Mediante el uso de una cámara de flujo de placas en paralelo, se perfunde sangre humana a un caudal fisiológico a través de una monocapa de HUVEC inflamada.

Las monocapas de HUVEC se preparan en el pase 3 en placas de cultivo de tejidos de 35 mm revestidas con un 2% de gelatina y 5 µg/mL de fibronectina. Después de 3 días, las monocapas confluentes se tratan con 25 µg/mL de TNF-α durante 4 horas. El compuesto de ensayo se añade según sea necesario para los tiempos de incubación adecuados (10 min o 4 hr). Se recoge sangre de adultos humanos sanos, se extrae en Vacutainers con heparina sódica, y se mantiene a 37 °C. La sangre se trata con diversas concentraciones del compuesto de ensayo durante 10 min a 37 °C. La sangre completa se perfunde después a través de la cámara de flujo durante 2 min con una fuerza tangencial de 10 dinas/cm². Las monocapas se lavan después con HBSS a 37 °C durante aproximadamente 6 min a 10 dinas/cm². Las monocapas se registran en vídeo al comienzo del periodo de lavado. Durante los últimos 5 min del periodo de lavado, se cuentan manualmente los leucocitos rodantes, adherentes y transmigrados con un objetivo 20X en dos campos de visión cada minuto. Se define que los leucocitos adherentes son estacionarios durante un mínimo de 10 segundos. Se hace la media de los datos de cada minuto y se define como una inhibición en porcentaje respecto de la muestra activada con TNF-α y tratada con vehículo. La eficacia de los artículos farmacológicos se compara con una muestra de control estándar de referencia preparada mediante el tratamiento de una monocapa de HUVEC con un anticuerpo anti-E-selectina humana (10 µg/mL) y la sangre con un anticuerpo anti-CD18 humano de rata (20 µg/mL), ambos durante 10 min a 37 °C.

Se demostró que los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, inhibían la migración trans- endotelial inducida por TNF-α a concentraciones menores de 20 µM.

EJEMPLO G

EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA INFLAMACIÓN PULMONAR INDUCIDA POR ALÉRGENO EN RATA

La capacidad de un compuesto de inhibir la acumulación inducida por alérgeno de células inflamatorias tales como eosinófilos y neutrófilos en el líquido de lavado obtenido de animales sensibilizados es indicativa de la actividad antiastmática de ese compuesto. En particular, este sistema modelo es útil en el estudio del efecto de un compuesto de ensayo en el tratamiento de la respuesta de fase tardía del asma, cuando la inflamación pulmonar y la segunda fase de la broncoconstricción es evidente, y en la alergia, especialmente cuando afecta al sistema respiratorio. El ensayo se lleva a cabo como sigue.

Se sensibiliza a ratas noruegas marrones macho a ovalbúmina mediante una única inyección intraperitoneal de 1 mg de ovalbúmina adsorbida en 100 mg de Al(OH)₃ (alumbre) en 1 mL de solución salina estéril (las ratas de control con solución salina reciben únicamente solución salina estéril) en el día 1, y se deja que se sensibilicen hasta el día 21. Los compuestos de ensayo se administran de manera oral cada día durante tres días antes de la exposición (días 19, 20, 21), y un día tras la exposición (día 22), y la tercera dosis se administra 2 horas antes de la exposición, y la dosis del cuarto día se administra 24 horas tras la exposición (volumen = 300 µl/dosis). Las ratas se exponen a ovalbúmina al 5% en solución salina generada mediante el uso de un nebulizador Devillbis durante 5 min en el día 21.

Cuarenta y ocho horas tras la exposición, los animales se sacrifican con una sobredosis de pentobarbitol sódico administrado de manera intraperitoneal y los pulmones se lavan con 2x7 mL de solución salina tamponada con fosfato fría. El líquido de lavado recuperado se coloca en hielo. El líquido de lavado broncoalveolar se centrifuga y se elimina el sobrenadante. El sedimento se resuspende en solución salina tamponada con fosfato a 4 °C. Se preparan citocentrífugos y se tiñen para la diferenciación y la enumeración de los tipos celulares. Se demostró que los compuestos de la invención inhiben la inflamación pulmonar inducida por alérgenos a dosis menores de 20 mg/kg.

Se demostró que los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, inhibían la inflamación pulmonar inducida por alérgeno a dosis menores de 20 mg/kg.

EJEMPLO H

EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA BRONCOCONSTRICCIÓN INDUCIDA POR ALÉRGENO EN RATÓN

El modelo de hipersensibilidad de vías respiratorias (AHR) murinas Buxco ha sido bien caracterizado por numerosos investigadores, e limita la constricción grave de las vías respiratorias en respuesta a exposiciones a aerosoles que los animales sensibilizados exhiben en comparación con los animales sin sensibilizar. El sistema Buxco usa una técnica denominada pletismografía de cuerpo entero, en la que los cambios inducidos por la respiración en la presión de la cámara se cuantifican mediante el uso de la correlación entre la resistencia incrementada de las vías respiratorias y el tiempo espiratorio/pausa respiratoria incrementados para calcular el grado de constricción de las vías respiratorias (Penh). Tras la sensibilización al alérgeno y la exposición mediante inhalación de las vías respiratorias, el Penh se incrementará en comparación con los animales con sensibilización simulada y exposición simulada. Así, se puede determinar la eficacia de un agente anti-inflamatorio potencial examinando su impacto sobre la AHR inducida por ovalbúmina.

Se sensibilizan ratones Balb/c hembra en el día 1 y 14 mediante inyección i.p. de 100 µL de solución salina estéril que contiene 20 µg de ovalbúmina y 2,25 mg de Al(OH)₃. Los ratones con sensibilización simulada reciben 100 µL de solución salina estéril solamente. Los compuestos de ensayo (5 mg/kg) se administran mediante sonda oral en

cinco días consecutivos, dos días antes de la exposición (días 26 y 27) y en los tres días de la exposición a ovalbúmina (días 28, 29 y 30, 2 dos horas antes de la exposición). Se lleva a cabo la exposición de los ratones con ovalbúmina en aerosol (5 % en solución salina) durante 20 min en los días 28, 29 y 30. En el día 31, los ratones se colocan en las cámaras de pletismografía de cuerpo entero del sistema Buxco y se mide como Penh la reactividad de las vías respiratorias hacia la exposición a PBS y metacolina (MCh; 0,78, 1,56, 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 mg/mL) en aerosol.

Se demostró que los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, inhibían la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por alérgeno a dosis menores de 20 mg/kg.

EJEMPLO I

10 EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA INFLAMACIÓN PULMONAR AGUDA INDUCIDA POR LPS EN RATA

Se administra de manera oral fármaco (1-20 mg/kg) o vehículo cada día a las ratas durante cuatro días antes de la exposición. En el día 4, se expone a las ratas a solución salina o LPS disuelto en solución salina (2 mg/kg) por medio de una instalación intratraqueal. Los animales se sacrificaron mediante una sobredosis de pentobarbital sódico intraperitoneal 3 horas tras la exposición, y los pulmones se lavaron con 14 mL de solución salina tamponada con fosfato (PBS). El líquido de lavado pulmonar se centrifuga a 300 g durante 3 min, y se elimina el sobrenadante. El sedimento se resuspende en 1-3 mL de PBS a 4 °C dependiendo del tamaño del sedimento y del número total de leucocitos. Se añade un volumen de la suspensión celular final, que contiene aproximadamente 240.000 células, a un volumen aproximado de PBS a 4 °C para proporcionar un volumen final de 220 µL y una concentración final de 1×10^6 células/mL (suspensión final de citocentrifugación). Se carga una muestra de 100 µL (100.000 células) en una citocentrífuga y se centrifuga durante 4 min a 55 g. Se preparan dos portaobjetos por muestra de lavado, y se fijan y se tiñen en DifQuik. Además, se analiza en el líquido de lavado resuspendido el número absoluto de células y el recuento diferencial de células mediante el analizador hematológico CellDyn 3700SC (Abbott Laboratories Inc.).

Se demostró que los compuestos de la invención, cuando se analizaron en este ensayo, inhibían la inflamación pulmonar inducida por LPS a dosis menores de 20 mg/kg.

EJEMPLO J

EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA INFLAMACIÓN PULMONAR AGUDA INDUCIDA POR LPS EN RATÓN

Se administra de manera oral fármaco (1-20 mg/kg) o vehículo cada día a los ratones durante cuatro días antes de la exposición. En el día 4, se expone a los ratones a solución salina o LPS disuelto en solución salina (0,15 mg/kg) por medio de una instalación intratraqueal. Los animales se sacrifican mediante el uso de una sobredosis de pentobarbital sódico intraperitoneal 6 horas tras la exposición. Tras la toracotomía, se lavan los pulmones con 3 x 0,75 mL de PBS. El líquido de lavado broncoalveolar se centrifuga y se elimina el sobrenadante. El sedimento se resuspende en PBS a 4 °C. Se preparan citocentrifugados y se tiñen para la diferenciación y la enumeración de los tipos celulares. Además, se analiza en el líquido de lavado resuspendido el número absoluto de células y el recuento diferencial de células mediante el analizador hematológico CellDyn 3700SC (Abbott Laboratories Inc.).

Los compuestos de la invención se pueden analizar en este ensayo para demostrar su capacidad de inhibir la inflamación pulmonar inducida por LPS.

EJEMPLO K

40 EFECTO DE LOS COMPUESTOS SOBRE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINA E2

La prostaglandina E2 (PGE2) es un producto primario del metabolismo del ácido araquidónico (AA). Como la mayoría de los eicosanoides, no existe preformada en depósitos celulares. La síntesis de PGE2 está catalizada por la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima inducible activada por estímulos inflamatorios, citocinas y mitógenos. La activación de la COX-2 da como resultado una producción incrementada de PGE2. Se ha informado de concentraciones elevadas de PGE2 en afecciones inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide y asma. La inhibición de COX-2 y de la síntesis de PGE2 sería un objetivo importante para el tratamiento futuro de las artropatías inflamatorias.

Se cultivan células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC-C) hasta confluencia en placas revestidas con gelatina en presencia de medio de cultivo endotelial (EGM-2). EGM-2 se sustituye por medio RPMI-1640 que contiene un 2% de suero bovino fetal (FBS) para el ensayo. Las HUVEC-Cs se incuban con los compuestos ensayados durante 1 hora antes de la estimulación con IL-1β durante 24 horas. Se añade AA exógeno durante 15 minutos y se determina la concentración de PGE2 en los sobrenadantes de los cultivos celulares mediante un inmunoensayo enzimático competitivo (EIA).

Los compuestos se disuelven a una concentración de 20 mM en DMSO, y se analizan en el ensayo a 5 y 1 μ M con una concentración final de DMSO del 0,05%. Las muestras se analizan por triplicado. Los controles incluidos en cada experimento son: células sin tratar, células tratadas con IL-1 β , células tratadas con NS-398/IL-1 β y una curva patrón de concentraciones conocidas de PGE2. NS-398 es un inhibidor selectivo de la actividad de COX-2. La concentración de PGE2 se calcula mediante un programa informático de ajuste curvas log-logit y se representa frente a la concentración de PGE2 en una curva patrón.

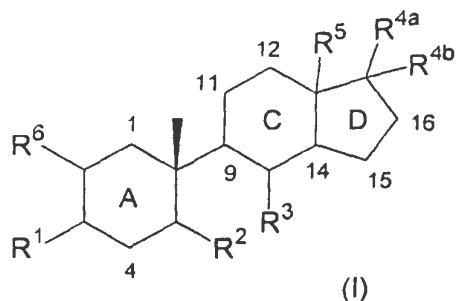
5

La inhibición en porcentaje se calcula como: $\% I = 100 - [PGE2]_c / [PGE2]_{c_0} \times 100$, en donde $[PGE2]_c$ es la concentración de PGE2 en las muestras tratadas con compuesto/IL-1 β y $[PGE2]_{c_0}$ es la concentración de PGE2 en la muestra tratada con IL-1 β .

10 Se demostró que los compuestos de la invención inhibían la síntesis de PGE2 a concentraciones menores de 10 μ M.

REIVINDICACIONES

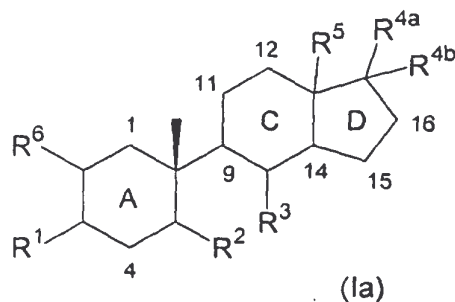
1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;
- C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$, con tal de que C4 no esté sustituido con dos grupos metilo;
- 10 C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$;
- R^1 es $-OR^7$ o $-N(R^7)_2$;
- R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_2R^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;
- 15 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;
- R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;
- R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;
- 20 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- 25 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y
- cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenilo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (Ia) siguiente:



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado o parcialmente saturado independientemente;

C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos hidrógenos;

5 C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno;

R¹ es -OR⁷ o -N(R⁷)₂;

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

10

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

15

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

20

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que:

R¹ es -OR⁷;

25

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

30

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

35

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que:

5 R¹ es -OR⁷;

R² es -R⁸-OR⁷;

10 R³ se selecciona del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalqueno opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

15 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que:

R¹ es -OR⁷;

25 R² es -R⁸-OR⁷;

R³ es -R⁸-OR⁷;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo;

R⁶ es hidrógeno;

30 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

35 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-hidroxietil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-(2-hidroxietil)-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

40 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(4-benciloxibut-1-en-1-il)ciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(4-hidroxibut-1-en-1-il)ciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno; y

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-hidroxiprop-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno.

7. El compuesto de la reivindicación 4 en el que:

R¹ es -OR⁷;

R² es -R⁸-OR⁷;

5 R³ es -R¹⁰-N(R⁷)₂;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

10 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquilenol lineal o ramificada;

15 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquilenol lineal o ramificada.

8. El compuesto de la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

20 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-etilidenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;

25 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-aminoetil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-aminoetil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;

30 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-difluorometilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-difluorometilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;

35 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-diclorometilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico;

5-(1 β -metil-4 α ,5 α -dihidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(4-dimetilaminobut-2Z-en-1-il)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;

40 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(4-dimetilaminobut-2Z-en-1-il)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(etil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(bencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(ciclopropilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(dimetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(dimetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(metil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(metil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(2-metilpropil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(2-metilpropil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(1-metilpiperidin-4-il)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de diacetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(3-nitrobencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(piperonil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(pirrol-2-ilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(furfuril)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(piridin-3-ilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-metilpropil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(piridin-3-ilmetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-hidroxietil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(furfuril)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-dimetilaminoetil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-ciclohex-1-en-1-iletil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-morfolin-4-iletil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(3-metilfenil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(bencil)aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno; y
- 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -(2-(3-metilfenil)aminoetil)-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno.

9. El compuesto de la reivindicación 7, concretamente, 5-(1 β -metil)-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.

11. El compuesto de la reivindicación 9, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico.
12. El compuesto de la reivindicación 7, concretamente, 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 13. El compuesto de la reivindicación 12, concretamente, 5-(1 β -metil-2 β ,4 β -dihidroxiciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
14. El compuesto de la reivindicación 7, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-etilidenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 15. El compuesto de la reivindicación 14, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-etilidenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico.
16. El compuesto de la reivindicación 7, concretamente, 5-(1 β -metil-4 α ,5 α -dihidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. El compuesto de la reivindicación 16, concretamente, 5-(1 β -metil-4 α ,5 α -dihidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
- 15 18. El compuesto de la reivindicación 7, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(etil)aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. El compuesto de la reivindicación 18, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(etil)aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
20. El compuesto de la reivindicación 3 en el que:
- 20 R¹ es -OR⁷;
R² es -R¹⁰-N(R⁷)₂;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;
- 25 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;
R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;
R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;
- 30 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenos lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- 35 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y
cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenos lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.
21. El compuesto de la reivindicación 20 en el que:
- 40 R¹ es -OR⁷;
R² es -R¹⁰-N(R⁷)₂;
R³ es -R⁸-OR⁷;
R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;
R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;
R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

5 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

10 **22.** El compuesto de la reivindicación 21 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-aminoetil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-aminoetil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-etilidenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

15 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-aminometilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

20 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-aminometilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(3-dimetilaminoprop-1-enil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(3-dimetilaminoprop-1-enil)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

25 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(3-dimetilaminoprop-1-en-1-il)ciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(4-dimetilaminobut-1-en-1-il)ciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-hidroxi-etil)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

30 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(2-dimetilaminoetil)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(ciclohexil)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(piridin-3-ilmetil)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

35 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(furfuril)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(3-fluorofenil)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(piridin-3-il)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

40 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(3-metilfenil)aminometilciclohexil)-4α-hidroximetil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(3-fluorobencil)aminometilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(1,3-benzodioxol-5-il)aminometilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-metilpropil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(ciclohexil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(*N*-fenil-*N*-metilamino)metilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(piridin-3-ilmetil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(furfuril)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 10 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-hidroxietil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-metilfenil)aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 15 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(2-dimetilaminoetil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(1,3-benzodioxol-5-il)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(ciclohexil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;
- 20 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(3-trifluorometilfenil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno; y
- 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(2-metilpropil)aminoetil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
23. El compuesto de la reivindicación 21, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. El compuesto de la reivindicación 23, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -aminometilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
25. El compuesto de la reivindicación 21, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 26. El compuesto de la reivindicación 25, concretamente, 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -aminometilciclohexil)-4 α -hidroxi-7 $\alpha\beta$ -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
27. El compuesto de la reivindicación 20 en el que:
- R¹ es -OR⁷;
- R² es -R¹⁰-N(R⁷)₂;
- 35 R³ es -R¹⁰-N(R⁷)₂;
- R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;
- R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;
- R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;
- 40 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 45 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

28. El compuesto de la reivindicación 27 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(ciclopentil)aminometilciclohexil)-4α-aminometil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5 5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-(ciclopentil)aminometilciclohexil)-4α-aminometil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de diacetato amónico.

29. El compuesto de la reivindicación 2 en el que:

R¹ es -N(R⁷)₂;

10 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclicualquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalqueno opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

15 R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclicualquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

25 **30.** El compuesto de la reivindicación 29, concretamente, 5-(1β-metil-4β-amino-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-hidroxi-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.

31. El compuesto de la reivindicación 4 en el que:

R¹ es -OR⁷;

R² es -R⁸-OR⁷;

30 R³ es -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2) o -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

35 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclicualquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

40 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

32. El compuesto de la reivindicación 31 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

5-(1β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-(metilsulfonil)aminometil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(acetil)aminometil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno; y

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -hidroximetilciclohexil)-4 α -(guanidino)metil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de cloruro amónico.

33. El compuesto de la reivindicación 3 en el que:

5 R¹ es -OR⁷;

R² se selecciona del grupo que consiste en -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

10 R³ es -R⁸-OR⁷ o -R⁸-OC(O)R⁹;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

15 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenol lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenol lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

34. El compuesto de la reivindicación 33 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

25 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(pirrolidin-1-il)metilciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(4-clorofenil)etil)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-piridin-3-ilet)il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico;

30 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -etilciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(4-etoxifenil)et-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -acetoxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(piridin-2-il)et-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

35 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(piridin-3-il)et-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(hept-1-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(2-(4-clorofenil)eten)il)ciclohexil)-4 α -hidroximetil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

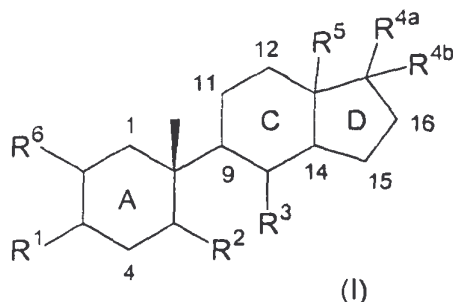
5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-(4-clorofenil)prop-2Z-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

40 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(3-(4-clorofenil)prop-2E-en-1-il)ciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno;

5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(pirrolidin-1-il)metilciclohexil)-4 α -hidroximetil-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico; y

45 5-(1 β -metil-4 β -hidroxi-2 β -(morfolin-4-il)metilciclohexil)-4 α -hidroxi-7a β -metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.

35. El compuesto de la reivindicación 4 en el que:
- R¹ es -OR⁷;
- R² es -R⁸-OR⁷;
- 5 R³ es heterociclilalquilo, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;
- R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;
- R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;
- R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;
- 10 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;
- 15 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y
- cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.
36. El compuesto de la reivindicación 35 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
- 5-(β-metil-4β-hidroxi-2β-hidroximetilciclohexil)-4α-(imidazol-1-il)metil-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 20 5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-(3-piridin-3-ilprop-2Z-en-1-il)-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-(3-piridin-3-ilprop-2E-en-1-il)-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno;
- 5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-(2-pirrolidin-1-iletal)-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno; y
- 5-(1β-metil-2β,4β-dihidroxiciclohexil)-4α-(2-pirrolidin-1-iletal)-7aβ-metil-1-metilenoctahidroindeno, sal de acetato amónico.
- 25 37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33 y 35 en forma de una base libre.
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33 y 35 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 30 39. El compuesto de la reivindicación 38 en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable formada a partir de un ácido orgánico o inorgánico.
40. El compuesto de la reivindicación 39 en el que el ácido orgánico o inorgánico se selecciona de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético o ácido undecilénico.
- 45 41. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I):



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

- 5 C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$, con tal de que C4 no esté sustituido con dos grupos metilo;

C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$;

R^1 es $-OR^7$ o $-N(R^7)_2$;

- 10 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

- 15 R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

- 20 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

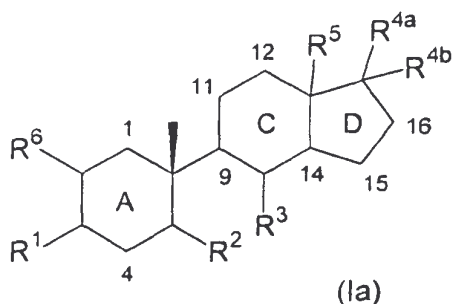
cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileno lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

- 25 cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileno lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla.

42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41 en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado o parcialmente saturado independientemente;

C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos hidrógenos;

C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno;

5 R^1 es $-OR^7$ o $-N(R^7)_2$;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

10 R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R^5 es alquilo o R^5 es un enlace directo al carbono de C14;

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^7$ o $-R^8-N(R^7)_2$;

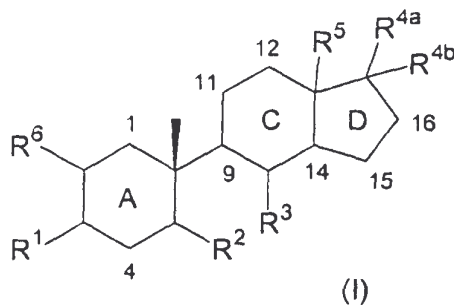
15 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-N(R^9)_2$, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

20 cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenilo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada.

43. El uso de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

25 el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$, con tal de que C4 no esté sustituido con dos grupos metilo;

30 C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno, alquilo, $-R^8-OR^7$, o $-R^8-N(R^7)_2$;

R^1 es $-OR^7$ o $-N(R^7)_2$;

35 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-R^8-OR^7$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^7)_2$, $-R^{10}-N(R^9)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{10}-N(R^9)C(NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o alquinilo y R^{4b} es un enlace directo al carbono de C16;

o R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

5 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

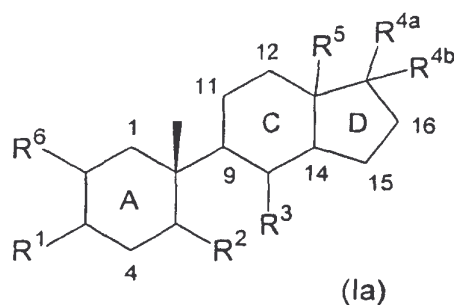
cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

10 cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquilenilo lineal o ramificada y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

15 en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad inflamatoria en un mamífero.

44. El uso de la reivindicación 43 en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que:

el anillo A, C o D está completamente saturado o parcialmente saturado independientemente;

20 C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con dos hidrógenos;

C9 y C14 están sustituidos cada uno independientemente con hidrógeno;

R¹ es -OR⁷ o -N(R⁷)₂;

25 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -R⁸-OR⁷, -R⁸-OC(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁷)₂, -R¹⁰-N(R⁹)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁰-N(R⁹)C(NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, o alquinilo y R^{4b} es un enlace directo al carbono de C16;

o R^{4a} y R^{4b} forman juntos alquilideno o haloalquilideno;

30 R⁵ es alquilo o R⁵ es un enlace directo al carbono de C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁷ o -R⁸-N(R⁷)₂;

35 cada R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-N(R⁹)₂, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, y una cadena alquenileno lineal o ramificada;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo; y

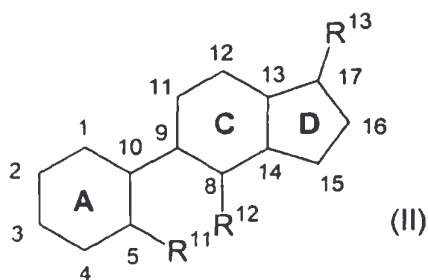
cada R¹⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada y una cadena alquilenilo lineal o ramificada.

5 45. El uso de la reivindicación 43 o la reivindicación 44 en el que la afección o enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en lo siguiente:

10 artritis (que incluye artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, osteoartritis, gota y sinovitis), inflamaciones del cerebro (que incluyen esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al SIDA, ictus, encefalitis, traumatismo, y enfermedad de Creutzfeld-Jakob), enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de intestino irritable, lesión por isquemia-reperfusión (que incluye infarto de miocardio), sarcoidosis, psoriasis, trasplante de tejidos/órganos, enfermedad del injerto contra hospedador, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I juvenil, vasculitis, arterioesclerosis, cardiomiopatía, miocarditis autoinmune, dermatitis atópica, asma, alergia, rinitis alérgica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (que incluye enfisema y bronquitis).

15 46. El uso de la reivindicación 43 o la reivindicación 44 en el que la afección o enfermedad inflamatoria se selecciona de asma, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

47. Un compuesto de fórmula (II):



en la que:

20 el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con:

(a) uno de los siguientes: =O, =C(R¹⁴)₂, =C=C(R¹⁴)₂, -[C(R¹⁴)₂]_n- (en el que n es 2 a 6) y -O-[C(R¹⁴)₂]_m-O- (en el que m es 1 a 6); o

(b) dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: -R¹⁴, -OR¹⁵ y -N(R¹⁶)₂;

25 C3 está sustituido con dos de los siguientes, seleccionados independientemente: -R¹⁴, -OR¹⁵ y -N(R¹⁶)₂;

C5, C8, C9, C10, C13, C14 y C17 están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno de los siguientes: -R¹⁴, -OR¹⁵ y -N(R¹⁶)₂;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, =O, -OR¹⁵, -N(R¹⁶)₂ y un resto orgánico C₁₋₃₀;

30 R¹³ es =C(R¹⁴)₂ o =C=C(R¹⁴)₂;

cada R¹⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y resto orgánico C₁₋₃₀ en los que dos grupos R¹⁴ geminales pueden formar juntos un anillo con el carbono al que están unidos;

35 cada R¹⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector de oxígeno de forma que -OR¹⁵ es un grupo hidroxilo protegido, un iniciador de grupo saliente de forma que -OR¹⁵ es un grupo saliente y un resto orgánico C₁₋₃₀ que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre, en el que los grupos -OR¹⁵ vecinos junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a los grupos hidroxilo vecinos y en el que los grupos -OR¹⁵ geminales junto con el carbono al que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a un grupo carbonilo;

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^{17}$, oxígeno (para formar un grupo nitro u oxima), y un resto orgánico C_{1-30} que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre; o

dos grupos R^{16} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y

- 5 cada R^{17} se selecciona independientemente de hidrógeno y un hidrocarbilo C_{1-30} ; en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla;

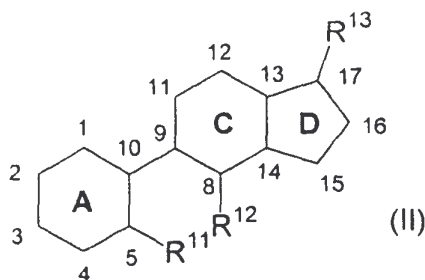
con tal de que, sin embargo

(1) C4 no puede estar sustituido con dos grupos metilo

- 10 (2) cuando C1, C2, C11, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C4 está sustituido con hidrógeno y metilo o con dos hidrógenos, C5 y C9 están cada uno sustituidos con hidrógeno, C8 y C14 están cada uno sustituidos con hidrógeno o están cada uno sustituidos con metilo, C10 y C13 están cada uno sustituidos con metilo, C16 está sustituido con hidrógeno y $-OC(O)CH_3$, R^{11} es $-C(O)H$, y R^{12} es $-C(O)H$, R^{13} no puede ser $C[C(O)OH]CH_2CH_2CHC(CH_3)_2$.

- 15 **48.** Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 47, en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla.

49. El uso de un compuesto de fórmula (II):



- 20 en la que:
el anillo A, C o D está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado independientemente;

C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno independientemente con:

- 25 (a) uno de los siguientes: $=O$, $=C(R^{14})_2$, $=C=C(R^{14})_2$, $-[C(R^{14})_2]_n-$ (en el que n es 2 a 6) y $-O-[C(R^{14})_2]_m-O-$ (en el que m es 1 a 6); o

(b) dos de los siguientes, que se seleccionan independientemente: $-R^{14}$, $-OR^{15}$ y $-N(R^{16})_2$;

C3 está sustituido con dos de los siguientes, seleccionados independientemente: $-R^{14}$, $-OR^{15}$ y $-N(R^{16})_2$;

- 30 C5, C8, C9, C10, C13, C14 y C17 están opcionalmente sustituidos cada uno independientemente con uno de los siguientes: $-R^{14}$, $-OR^{15}$ y $-N(R^{16})_2$;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, $=O$, $-OR^{15}$, $-N(R^{16})_2$ y un resto orgánico C_{1-30} ;

R^{13} es $-R^{14}$, $-OR^{15}$, $-N(R^{16})_2$, $=C(R^{14})_2$, $=C=C(R^{14})_2$, $-[C(R^{14})_2]_n-$ (en el que n es 2 a 5) o $-O-[C(R^{14})_2]_m-O-$ (en el que m es 1 a 5);

- 35 cada R^{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo y resto orgánico C_{1-30} en los que dos grupos R^{14} geminales pueden formar juntos un anillo con el carbono al que están unidos;

- 40 cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector de oxígeno de forma que $-OR^{15}$ es un grupo hidroxilo protegido, un iniciador de grupo saliente de forma que $-OR^{15}$ es un grupo saliente y un resto orgánico C_{1-30} que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre, en el que los

grupos $-OR^{15}$ vecinos junto con los carbonos a los que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a los grupos hidroxilo vecinos y en el que los grupos $-OR^{15}$ geminales junto con el carbono al que están unidos pueden formar una estructura cíclica que protege a un grupo carbonilo;

5 cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^{17}$, oxígeno (para formar un grupo nitro u oxima), y un resto orgánico C_{1-30} que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en boro, halógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio y azufre; o

dos grupos R^{16} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; y

cada R^{17} se selecciona independientemente de hidrógeno y un hidrocarbilo C_{1-30} ; en forma de un único estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros, o en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros;

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma aislada o en una mezcla;

con tal de que, sin embargo

(1) C4 no puede estar sustituido con dos grupos metilo

(2) R^{13} no puede ser $=O$ o 6-metilhept-2-ilo;

15 (3) cuando C17 está sustituido con hidrógeno, R^{13} no puede ser $-OH$ o $-OC(O)R$ en el que R es metilo, etilo, fenilo o ciclohexilo;

(4) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2C(O)H$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(O)OCH_3$ o $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$;

20 (5) cuando C1, C2, C4, C11, C12, y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C16 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2C(O)OH$ o $-CH_2C(O)OCH_3$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HNHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$, o $-C(CH_3)H-R$ (en el que R es 5-metilpiperidin-2-ilo);

25 (6) cuando C1, C2, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C4 está sustituido con dos hidrógenos o C4 está unido mediante un enlace doble a C3, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2CN$, R^{13} no puede ser $-C(O)OCH_3$;

30 (7) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $=CHC(O)H$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCHCHC(CH_3)HC(CH_3)_2H$;

35 (8) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=O$, y R^{12} es $-CH_2CH_3$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HOC(O)CH_3$;

40 (9) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $=CHCH_2OH$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$, o $-C(CH_3)HCHCHC(CH_3)HC(CH_3)_2H$, $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2)C(CH_3)_2H$, o $-C(CH_3)HCHC[CH_2C(CH_3)_2H]H$;

45 (10) cuando C1, C2, C4, C11, C12, y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con dos hidrógenos o con un hidrógeno e hidroxilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $-CH_2CH_2OH$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2CH_2C(CH_2CH_3)HC(CH_3)_2H$, $-C(CH_3)HCH_2OH$, $-CH_2OH$, o $-C(CH_3)H-R$ (en el que R es 5-metilpiperidin-2-ilo);

(11) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $-CH_2CH_3$, R^{13} no puede ser $-C(CH_3)HCH_2C(CH_3)HC(CH_3)_2H$ o $-C(OH)HCH_3$;

50 (12) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es hidroxilo, y R^{12} es $-CHCH_2$, R^{13} no puede ser $-C(OH)HCH_3$;

- 5 (13) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -C(O)OH, y R¹³ es -C(CH₃)HC(OH)HC(OH)HC(CH₂CH₃)HC(CH₃)₂H, R¹² no puede ser -CH₂SH o -CH₂SSCH₂R (en el que R es hidrógeno o un resto orgánico C₁₋₃₀);
- 10 (14) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con dos hidrógenos o con hidrógeno e hidroxilo, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -C(O)OH o -CH₂OH, y R¹² es -CH₂OH, R¹³ no puede ser -CH₂OH, -C(CH₃)HC(OH)HC(OH)HC(CH₃)HC(CH₃)₂H o -C(CH₃)HC(OH)HC(OH)HC(CH₂CH₃)HC(CH₃)₂H;
- 15 (15) cuando C1, C2, C11, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C4 está sustituido con hidrógeno y metilo o con dos hidrógenos, C5 y C9 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C8 y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno o están sustituidos cada uno con metilo, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con hidrógeno y -OC(O)CH₃, R¹¹ es -C(O)H, y R¹² es -C(O)H, R¹³ no puede ser =C[C(O)OH]CH₂CH₂CHC(CH₃)₂ o -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OCH₃;
- 20 (16) cuando C1, C2, C4, C11, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C12 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, R¹¹ es -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OCH₃, y R¹² es -NH₂ o -N(CH₃)₃, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OCH₃ o -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OH;
- 25 (17) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -NH₂ o -N(CH₃)₂, y R¹² es -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OCH₃, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OCH₃ o -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OH;
- 30 (18) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno e hidroxilo, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =NNHC(NH)NH₂, y R¹² es -CH₂CH₂C(O)OH, R¹³ no puede ser -C(CH₃)NNHC(NH)NH₂;
- 35 (19a) cuando C1, C2, C4, C11 y C12 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =O, C8, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C9 está sustituido con hidrógeno o hidroxilo, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C15 está sustituido con dos hidrógenos o C15 está sustituido con hidrógeno y está unido mediante un enlace doble a C16, C16 está sustituido con hidrógeno o hidroxilo y está unido mediante un enlace doble a C15 o C16 está sustituido con =CH₂OH, R¹¹ es =O, y R¹² es =CHC(O)OH, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HC(O)CH₂C(CH₃)HC(CH₃)₂H;
- 40 (19b) cuando C1, C2, C4, C11 y C12 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =O, C8 y C14 están unidos mediante un enlace doble entre sí, C9 está sustituido con hidroxilo, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C15 está sustituido con hidrógeno y está unido mediante un enlace doble a C16, C16 está sustituido con metoxi y está unido mediante un enlace doble a C15, C17 está sustituido con hidrógeno, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂C(O)OCH₃, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HC(O)CH₂C(CH₃)HC(CH₃)₂H;
- 45 (20) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =O, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂CN, R¹³ no puede ser -C(O)NHR (en el que R es 5-trifluorometil-2-*t*-butilfenilo) o -C(O)OCH₃;
- 50 (21) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =O, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 está sustituido con metilo o -CH₂OC(O)H, C13 está sustituido con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂CH₃ o -CH₂I, R¹³ no puede ser -C(O)CH₃;
- (22) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =O, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -C(O)OH, y R¹² es -C(O)OH, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OH o -C(CH₃)HCH₂CH₂CH₃;
- 55 (23) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =O, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -CN, y R¹² es =O, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(CH₃)HC(CH₃)₂H;
- (24) cuando C1, C2, C4, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OC(O)CH₃, C8, C9, y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C11 está sustituido con dos hidrógenos, hidrógeno e hidroxilo, o hidrógeno y -OC(O)CH₃, C16 está sustituido con dos hidrógenos o =CH₂,

C17 está sustituido con hidrógeno, hidroxilo o $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, ciclopentanona, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HOC}(\text{O})\text{R}$ (en el que R es fenilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

5 (25) cuando C1, C2, C4, C11, C12 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8 y C9 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C14 está sustituido con metilo o $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C15 está sustituido con dos hidrógenos o $=\text{O}$, C17 está sustituido con hidrógeno o $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_3$;

10 (26) cuando C1, C2, C4, C11, C12, y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con dos hidrógenos o forma un enlace doble con C17, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CN}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

15 (27) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 está sustituido con hidrógeno o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, C13 está sustituido con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{I}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;

20 (28) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 está sustituido con hidrógeno o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, C13 está sustituido con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CHCH}_2$, $-\text{CCH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HOC}(\text{O})\text{CH}_3$

25 (29) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{NCO}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}_3$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

(30) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C8, C9, y C14 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C17 está sustituido con $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{11} es $=\text{O}$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CHNNHR}$ (en el que R es 2,4-dinitrofenilo), R^{13} no puede ser $-\text{CH}_3$;

30 (31) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

35 (32) cuando C1, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C2 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SSCH}_2\text{R}$ (en el que R es hidrógeno o un resto orgánico C_{1-30}), $-\text{CH}_2\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, o $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HC}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{HC}[\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3]\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{HC}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

40 (33) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, y R^{12} es $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$;

45 (34) cuando C1, C2, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C4 está sustituido con hidrógeno y metilo, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R^{11} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$, y R^{12} es $=\text{O}$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{H}$;

(35) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, y R^{11} y R^{12} son ambos $-\text{CHNOCH}_3$ o $-\text{CHNOCH}_2\text{CH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;

50 (36) cuando C1, C2, C4, C11, C12 y C15 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, C16 está sustituido con hidrógeno y $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{11} es $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, y R^{12} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, R^{13} no puede ser $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HR}$ (en el que R es 5-metil-1-acetilpiperidin-2-ilo);

- (37) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y triisopropilsililoxi, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)H, -CH₂CH₂N₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OS(O)₂CH₃ o -CH₂C(O)N₃, R¹³ no puede ser -C(O)N(CH₂CH₃)₂;
- 5 (38) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y triisopropilsililoxi, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)H o -CH₂C(O)Cl, R¹³ no puede ser -C(O)OCH₃;
- 10 (39) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y triisopropilsililoxi, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, y R¹¹ y R¹² son ambos -CHNOCH₃, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OCH₃;
- 15 (40) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OC(O)R (en el que R es 4-nitrofenilo o 3,5-dinitrofenilo), C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -OH, y R¹² es -CH₂CH₂OC(O)R (en el que R es 4-nitrofenilo o 3,5-dinitrofenilo), R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂OC(O)R (en el que R es 4-nitrofenilo o 3,5-dinitrofenilo) o -C(CH₃)HCH₂CH₂C(CH₂CH₃)HC(CH₃)₂H;
- 20 (41) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OCH₂OCH₃, C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -CN, y R¹² es -OH o =O, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCHCHC(CH₃)HC(CH₃)₂H;
- (42) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OCH₂CH₂CH₃, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -CH₂C(O)OH, R¹³ no puede ser -OCH₂CH₂CH₃;
- 25 (43) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con =NNHR (en el que R es 2,4-dinitrofenilo), C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, y R¹¹ y R¹² son ambos -C(O)OH, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(O)OH;
- 30 (44) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OCH₂R (en el que R es fenilo), C5, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es -CH₂C(O)H, y R¹² es =O, R¹³ no puede ser -C(CH₃)HCH₂CH₂C(CH₃)HC(CH₃)₂H;
- 35 (45) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -CH₃, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es =O, y R¹² es -C(O)OH, R¹³ no puede ser -OC(CH₃)₃; y
- 40 (46) cuando C1, C2, C4, C11, C12, C15 y C16 están sustituidos cada uno con dos hidrógenos, C3 está sustituido con hidrógeno y -OC(CH₃)₃, C5, C8, C9, C14 y C17 están sustituidos cada uno con hidrógeno, C10 y C13 están sustituidos cada uno con metilo, R¹¹ es hidroxilo, y R¹² es -CH₂OH, R¹³ no puede ser -OC(CH₃)₃ para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad inflamatoria en un mamífero.