

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 512 991**

51 Int. Cl.:

**C07C 211/31** (2006.01)

**C07C 251/34** (2006.01)

**C07C 251/54** (2006.01)

**A61K 31/15** (2006.01)

**C07D 211/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2011 E 11776414 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2632892**

54 Título: **Derivados diterpenoides provistos de propiedades biológicas**

30 Prioridad:

**27.10.2010 EP 10189058**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.10.2014**

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE  
RIUNITE S.P.A. (100.0%)  
Viale Shakespeare, 47  
00144 Rome, IT**

72 Inventor/es:

**CERRI, ALBERTO;  
GOBBINI, MAURO;  
TORRI, MARCO;  
FERRARI, PATRIZIA;  
FERRANDI, MARA y  
BIANCHI, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 512 991 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 diterpenoides provistos de propiedades biológicas

La presente invención se refiere a nuevos derivados diterpenoides, a un proceso para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contengan, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, lesiones vasculares obstructivas consecuencia de arteriotomía y/o angioplastia, y para prevenir el daño en órganos en pacientes hipertensivos.

**Antecedentes de la invención**

Los compuestos de la presente invención pertenecen a la clase de los derivados diterpenoides y han demostrado poseer propiedades cardiovasculares que los hacen útiles para la prevención y/o el tratamiento de la hipertensión, el fallo cardiaco, la hipertrofia cardiaca, el fallo renal, la glomeruloesclerosis, la proteinuria, la estenosis vascular tras cirugía vascular, y para prevenir el daño en órganos en pacientes hipertensivos.

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental; entre ellas, la hipertensión y el fallo cardiaco son dos enfermedades frecuentes. La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes y más de un tercio de la población de más de 60 años padece esta enfermedad. El fallo cardiaco congestivo afecta al 1-2% de la población e incluso al 10% de los muy mayores; se espera que este porcentaje aumente (Sharpe N., et al., *The Lancet*, 1998, 352, (supl. 1), 3-17). Además, la hipertensión puede ser una de las causas más importantes de fallo cardiaco en personas mayores (Remme W.J., et al., *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527-1560). Aunque se encuentran disponibles una serie de fármacos efectivos para el tratamiento de la hipertensión y del fallo cardiaco, se sigue investigando para encontrar compuestos más efectivos y seguros. Para el tratamiento del fallo cardiaco se usan varios fármacos en combinación, y entre los agentes inotrópicos positivos, la digoxina es el glicósido cardiaco digitalis más prescrito que puede mejorar el rendimiento miocárdico. Sin embargo, una desventaja bien conocida de los fármacos digitalis es su efecto colateral arritmogénico. Las evidencias de toxicidad de digitalis, tal como las alteraciones de la conducción, y las arritmias cardiacas que son características de la toxicidad de digitalis (Hoffman, B.F., et al., *Digitalis and Allied Cardiac Glycosides*; *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª ed.; Goodman Gilman A.; Nies A.S., Rall T.W., Taylor P., Eds.; Pergamon Press, Nueva York, 1990, 814-839) emergen a una concentración en suero dos o tres veces superior a la dosis terapéutica.

Los presentes compuestos son útiles para la prevención y/o tratamiento de trastornos cardiovasculares. De hecho, dichos compuestos son capaces de antagonizar los efectos de la  $\alpha$ -aducina y la ouabaína mutantes, las cuales están implicadas en la hipertensión humana y complicaciones de órganos relacionadas y en la hipertrofia y/o fallo cardiaco.

Además, los presentes compuestos no inhiben la bomba de Na-K ATPasa y por tanto no presentan los problemas de seguridad (p.ej., efectos secundarios arritmogénicos) asociados a dicha inhibición.

Se ha reconocido ampliamente la ouabaína endógena (EO) como una nueva hormona capaz de controlar la presión sanguínea a través de diferentes mecanismos y en particular a través de la modulación del manejo renal del Na. Además, se ha descubierto que unos niveles elevados en circulación de EO están asociados a una hipertrofia cardiaca y renal en modelos animales como el modelo de Ratas Hipertensivas de Ouabaína (OHR, del inglés "Ouabain Hypertensive Rats") (Ferrandi M., et al., *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 32, 33306) y a disfunciones cardiacas y renales en humanos (Pierdomenico S.D., et al., *Am. J. Hypertens.*, 2001, 14, 1, 44; Stella P., et al., *J. Int. Med.*, 2008, 263, 274).

Se observó que las mutaciones en los genes que codifican la proteína citoesquelética aducina están asociadas a la hipertensión y complicaciones en órganos relacionados (Bianchi G., et al., *Hypertension*, 2005, 45, 3, 331). En particular, la aducina está implicada en muchos procesos celulares, algunos de los cuales están afectados por mutaciones y tienen relevancia en la hipertensión y complicaciones en órganos relacionados tales como:

i. la regulación del tiempo de residencia de algunas proteína integrales sobre la superficie celular (Na-KATPasa, integrina) (Efendiev R., et al., *Circ. Res.*, 2004, 95, 11, 1100; Torielli L., et al., *Am. J. Renal Physiol.*, 2008, 295, 2, F478);

ii. la influencia sobre la capacidad de reabsorción de Na<sup>+</sup> constitutivo de las células tubulares renales (Bianchi G., et al., *Hypertension*, 2005, 45, 3, 331);

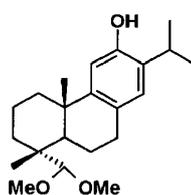
iii. la regulación de la expresión de algunas proteínas de podocito glomerular (nefrona, sinaptopodina) asociadas a la proteinuria y la progresión del daño renal tanto en modelos animales como en humanos (Ferrandi M., et al., *J. Mol. Med.*, 2010, 88, 203).

La evidencia experimental obtenida tanto en el modelo de rata hipertensiva de Milan (MHS, del inglés "Milan hypertensive rat model") como en humanos confirma el papel de los polimorfismos de aducina y las complicaciones en órganos relacionados, que incluyen el deterioro de la función renal y la proteinuria (Citterio L., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, 8 de abril).

Tanto la EO como la aducina mutante pueden producir hipertensión, hipertrofia de órganos, fallo renal, proteinuria, remodelación vascular negativa y aumento de riesgo cardiovascular a través de la regulación al alza de la bomba Na-K, la activación de la ruta de transducción de señal dependiente de Src u otras rutas que modelan el citoesqueleto de actina. Se ha observado que el ácido abiético y los derivados de ácido deshidroabiético objeto de la presente invención poseen propiedades farmacológicas cardiovasculares adecuadas, y/o capaces de prevenir el daño en órganos, y/o de prevenir la proteinuria. En particular, se ha descubierto que el ácido abiético o los derivados de ácido deshidroabiético objeto de la presente invención antagonizan los efectos de la EO y la aducina mutante sobre la presión sanguínea y el deterioro de la función renal y la proteinuria.

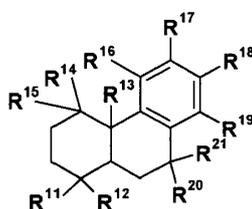
Una actividad biológica importante adicional de los presentes compuestos reside en su capacidad para reducir la proteinuria inducida por la ouabaína endógena y prevenir el daño en órganos.

Se ha descrito que algunos derivados de ácido deshidroabiético poseen propiedades anti-úlceras (Wada H., et al., Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 4). El documento WO2005084141 describe el derivado de deshidroabietano específico 1 que posee dichas propiedades a través de propiedades de inhibición de acil-CoA:colesterol aciltransferasa.



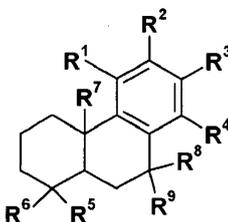
1

La solicitud de patente EP1421936 (es decir, la fase nacional europea, ahora rechazada, de la WO2002087559) describe derivados de abridor de canal de potasio de fórmula 2. Sin embargo, solo se presentan específicamente tres derivados estructuralmente diferentes de los compuestos de la presente invención. Los inventores de esta solicitud de patente también publicaron datos adicionales relativos a dichos compuestos de fórmula 2, reconociendo el hecho de que los derivados abiéticos no son activos sobre K<sup>+</sup> de gran conductancia a pesar de que las pequeñas diferencias en sus estructuras químicas canalizan contrariamente a los derivados de ácido pimárico descritos.



2

El documento WO10024298 describe derivados de modulador de canal de potasio de fórmula 3, que son diferentes estructuralmente a los compuestos de la presente invención.



3

También se ha publicado, hace unos cuarenta años, la preparación de unos poquísimos compuestos antiarrítmicos derivados de la esterificación del ácido abiético (Sefcovic P., et al., Chemické Zvesti, 1961, 15, 554); sin embargo, los compuestos de la presente invención no se describieron ni se sugirieron.

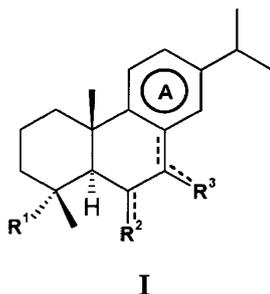
Se ha descrito la síntesis enantioselectiva y catalítica de un derivado abiético de oxima partiendo del correspondiente análogo nitro enantiopuro (Czekelius C., et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 612).

Hace más de cuarenta años, ya se había descrito la síntesis de derivados deshidroabiéticos, estando motivados por las propiedades anti-bacterianas conocidas de los aductos con estructura (von Rudolf A., et al., Liebigs Ann. Chem., 1969, 725, 154).

- 5 No obstante, según demuestra la bibliografía, todavía persiste la necesidad de nuevos derivados que posean propiedades farmacológicas cardiovasculares adecuadas, y/o que sean capaces de evitar el daño en órganos, y/o de prevenir la proteinuria.

### Descripción de la invención

- 10 La presente invención se refiere a nuevos derivados de ácido abiético y ácido deshidroabiético de fórmula (I), o una sal, hidrato o solvato de los mismos, en la preparación de una composición para la prevención y/o tratamiento de la hipertensión, el fallo cardíaco, la hipertrofia cardíaca, el fallo renal, la glomeruloesclerosis, la proteinuria, la estenosis vascular tras cirugía vascular, y para prevenir el daño a órganos en pacientes hipertensivos:



en donde:

- 15  $R^1$  es  $-\text{CH}=\text{NOR}^4$  con el significado de iminoxi,  $-\text{CH}_2\text{NHOR}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{XR}^5$ ,  $-\text{CH}=\text{CHR}^6$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}^7$ , amino-alquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquil-alquilo, donde el resto heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahydrofuranilo;

$R^7$  es guanidino;

$R^6$  es amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquil-alquilo donde el resto heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahydrofuranilo;

- 20  $R^5$  es amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquil-alquilo donde el resto heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahydrofuranilo;

$R^4$  es H, amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), heterocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquiloalquilo o carboxialquilo;

X es O ó S;

- 25 el símbolo endocíclico  $\text{---}$  representa un enlace sencillo o doble y cuando representa un enlace doble el símbolo  $\text{=}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace sencillo y el anillo de carbociclo A está parcialmente insaturado;

el símbolo  $\text{=}$  que une  $R^2$  al carbociclo representa un enlace sencillo o un doble enlace;  $R^2$  es H o hidroxilo cuando el símbolo  $\text{=}$  que une  $R^2$  al carbociclo representa un enlace doble; o

$R^2$  es O ó  $\text{N-OR}^8$  cuando el símbolo  $\text{=}$  que une  $R^2$  al carbociclo representa un enlace doble con el significado de carbonilo u oxima, respectivamente;

- 30  $R^8$  es H ó alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );

el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace sencillo o un doble enlace;

$R^3$  es H cuando el símbolo  $\text{=}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace doble; o

$R^3$  es O ó  $\text{N-OR}^8$  cuando el símbolo  $\text{=}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace doble con el significado de carbonilo u oxima, respectivamente;

- 35 el anillo de carbociclo A es aromático o parcialmente insaturado;

con la condición de que cuando  $R^4$  es H,  $R^2$  no es H;

sus formas ópticamente activas, tales como enantiómeros, diastereómeros, sus formas de racemato y las sales farmacéuticamente del mismo.

Una realización de esta invención es aquella de los compuestos I, para uso como medicamentos.

En una realización adicional, dicho medicamento se usa para la prevención y/o tratamiento de trastornos cardiovasculares, lesiones vasculares obstructivas consecuencia de arteriotomía y/o angioplastia, y para prevenir el daño en órganos en pacientes hipertensivos.

- 5 En una realización preferida, dicho medicamento se usa para prevenir y/o tratar hipertensión, fallo cardiaco o para prevenir el daño en órganos en pacientes hipertensivos.

El término "alquilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre 1 y 20 átomos de carbono, o preferiblemente, entre 1 y 12 átomos de carbono o incluso más preferiblemente entre 1 y aproximadamente 6 átomos de carbono.

- 10 El término "amino" se refiere al grupo  $-NH_2$ .

El término "amino-alquilo ( $C_1-C_6$ )" se refiere al grupo alquilo que tiene hasta seis átomos de carbono tal como se ha definido anteriormente y que está sustituido con un grupo amino tal como se ha definido anteriormente. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) que contiene uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden ser iguales o diferentes y anillos que pueden estar sustituidos con alquilo inferior, alqueno inferior o arilo. El heterocicloalquilo preferido incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, cetopiperazina, 2,5-cetopiperazina, morfolina, tiomorfolina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dihidropirrol, imidazolidina, dihidropirazol, pirazolidina y similar. Heterocicloalquilo incluso más preferidos son pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina.

- 20 El término "hidroxialquilo" se refiere al grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "alquiloxi" se refiere al grupo  $-O-R$  en el que R incluye "alquilo ( $C_1-C_6$ )", "cicloalquilo ( $C_3-C_{10}$ )" y "heterocicloalquilo".

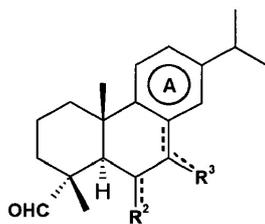
El término "alquiloxialquilo" se refiere al grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo alquiloxi como el definido anteriormente.

- 25 El término "hidroxialquiloxialquilo" se refiere al grupo alquiloxialquilo tal como se ha definido anteriormente que está sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "carboxialquilo" se refiere grupos alquilo como los definidos anteriormente que tienen un sustituyente carboxi. Los grupos carboxialquilo preferidos son aquellos en los que el radical alquilo contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, lo que incluye 2-carboximetilo, 2-carboxietilo y similares. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de los compuestos de fórmula (I) identificados más adelante que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, aunque sin restricción, las sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos (p.ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido metanosulfónico y ácido poli-galacturónico. Cuando la sal es de un monoácido (por ejemplo, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el p-toluensulfonato, o el acetato), se emplea al menos un equivalente molar y normalmente un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se pretenden usar sales tales como sulfato, hemisuccinato, hidrogenofosfato o fosfato, generalmente se usan los equivalentes químicos de ácido exactos y apropiados. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables para el compuesto de la presente invención incluyen sales de metales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Las sales sódicas son particularmente preferidas.

- 45 La invención proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I, que puede obtenerse como se detalla más adelante.

Los compuestos de fórmula general (I), donde el símbolo  $R^1$  es  $-CH=NOR^4$  con el significado de iminoxi; el anillo de carbociclo A es aromático o está parcialmente insaturado y  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, pueden obtenerse por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula II,



Fórmula (II)

donde el anillo de carbociclo A es aromático o está parcialmente insaturado y  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



5 donde  $R^4$  es como se ha definido anteriormente, y x es un número entero comprendido entre 0 y 3; en piridina a temperatura ambiente.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I), donde el símbolo  $R^1$  es  $-\text{CH}=\text{NOR}^4$  con el significado de iminox; el anillo de carbociclo A es aromático o está parcialmente insaturado y  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, se pueden obtener por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (II), tal como se ha  
10 definido anteriormente, con un compuesto de Fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente, en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano en presencia de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ .

En todas las transformaciones comentadas, cualquier grupo reactivo que pueda interferir se puede proteger y a continuación desproteger según los procedimientos establecidos y descritos en química orgánica (véase, por  
15 ejemplo: Greene T. W. y P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 3ª Ed., 1999) y bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Todas las transformaciones son solo ejemplos de procedimientos bien establecidos y descritos en química orgánica (véase por ejemplo: J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 4ª Ed., 1992) y bien conocidos por los especialistas en la técnica.

20 Hemos descubierto que los derivados (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, preparadas según la invención, son agentes útiles para la prevención y/o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, lesiones vasculares obstructivas consecuencia de arteriotomía y/o angioplastia, y para prevenir el daño en órganos en pacientes hipertensivos.

Por tanto, otro objeto de la presente invención es el tratamiento de un mamífero que padece trastornos  
25 cardiovasculares, lesiones vasculares obstructivas consecuencia de arteriotomía y/o angioplastia, con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) como el descrito anteriormente. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad de un agente terapéutico necesaria para tratar, aliviar una enfermedad o afección objetivo, o para exhibir un efecto terapéutico detectable.

Las composiciones farmacéuticas contendrán al menos un compuesto de Fórmula (I) como ingrediente activo, en  
30 una cantidad tal que produzca un efecto terapéutico significativo. Las composiciones cubiertas por la presente invención son completamente convencionales y se obtienen con métodos que son de práctica habitual en la industria farmacéutica, tal como, por ejemplo, los ilustrados en el manual "Remington's Pharmaceutical Science Handbook", Mack Pub. N.Y. - última edición. Conforme a la vía de administración elegida, las composiciones estarán en forma sólida o líquida, adecuada para una administración oral, parenteral o intravenosa. Las composiciones conforme a la  
35 presente invención contienen, junto con el ingrediente activo, al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Éstas pueden estar constituidas en particular por coadyuvantes de formulación, p.ej., agentes solubilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y agentes emulsionantes.

Para cualquier compuesto, la dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente tanto en ensayos de cultivos celulares como en modelos animales, normalmente con ratones, ratas, cobayas, conejos, perros o cerdos.

40 También puede utilizarse un modelo animal para determinar el intervalo de concentración y la vía de administración adecuados. Después, esta información puede utilizarse para determinar las dosis y las vías útiles para la administración a seres humanos. Al calcular la Dosis Equivalente Humana (HED, del inglés "Human Equivalent Dose") se recomienda usar la tabla de conversión proporcionada en el documento "Guidance for Industry and Reviewers" (2002, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, EE.UU.).

45 La dosis eficaz precisa para un sujeto humano dependerá de la gravedad del estado de enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el momento y la frecuencia de la administración, la combinación de fármacos, las sensibilidades de reacción, y la tolerancia/respuesta a la terapia. Esta cantidad

puede ser determinada mediante experimentación rutinaria y está dentro del criterio del médico. Generalmente, una dosis efectiva se encontrará entre 0,001 mg/kg y 10 mg/kg, preferiblemente entre 0,05 mg/kg y 50 mg/kg. Las composiciones se pueden administrar individualmente a un paciente o pueden administrarse en combinación con otros agentes, fármacos u hormonas.

5 El medicamento también puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable, para administración del agente terapéutico. Dichos vehículos incluyen anticuerpos y otros polipéptidos, genes y otros agentes terapéuticos tales como liposomas, siempre que el vehículo no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición, y que puedan administrarse sin ninguna toxicidad indebida.

10 Los vehículos adecuados pueden ser macromoléculas grandes de metabolismo lento tales como proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, copolímeros de aminoácidos y partículas de virus inactivas.

15 Se encuentra disponible una discusión exhaustiva sobre vehículos farmacéuticamente aceptables en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Pub. Co., N. J. 1991). Los vehículos farmacéuticamente aceptables en composiciones terapéuticas pueden contener adicionalmente líquidos tales como agua, disolución salina, glicerol y etanol. Adicionalmente, en dichas composiciones puede haber presentes sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, sustancias tamponantes de pH, y similares. Dichos vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas sean formuladas como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, y similares, para ingestión por parte del paciente.

20 Una vez formuladas, las composiciones de la invención se pueden administrar directamente al sujeto. Los sujetos a tratar pueden ser animales; en particular, se pueden tratar sujetos humanos.

El medicamento de esta invención puede administrarse a través de una serie de rutas que incluyen, aunque sin limitación, la ruta oral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratecal, intraventricular, aplicaciones transdérmicas o transcutáneas, subcutáneas, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual, intravaginal o rectal.

25 Las composiciones para administración oral puede adoptar la forma de disoluciones o suspensiones líquidas en masa, o polvo en masa. Sin embargo, más habitualmente las composiciones se presentan en formas de dosis unitarias para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosis unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosis unitarias típicas incluyen ampollas o jeringas rellenas con cantidades medidas previamente de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas o similares para el caso de las composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto de la invención habitualmente es un componente menor (de entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferiblemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 40% en peso) estando compuesto el resto por diversos vehículos o portadores y aditivos de procesado útiles para conformar la forma de dosis deseada.

35 El tratamiento de dosis puede ser un calendario de dosis individual o un calendario de dosis múltiples.

40 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de dichos compuestos de fórmula general (I) en la preparación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como el fallo cardiaco y la hipertensión. La hipertensión afecta aproximadamente al 30% de la población mundial y representa la principal causa evitable de mortalidad y morbilidad prematura debido a episodios cardiovasculares graves y complicaciones cardiovasculares de órganos tales como la enfermedad coronaria del corazón, el fallo cardiaco crónico, apoplejía, fallo renal, remodelación vascular negativa, daño retinal y trastornos cognitivos (Ritz E., Am. J. Cardiol., 2007, 100(3A), 53J-60J; Messerli F.H., et al., Lancet, 2007, 370, 9587, 591).

45 Un objeto adicional de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente, en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones en cuestión, junto a los compuestos de fórmula (I), pueden contener principios activos conocidos.

50 Una realización adicional de la invención es un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas caracterizadas por la mezcla de uno o más compuestos de fórmula (I) con excipientes, estabilizantes y/o diluyentes adecuados farmacéuticamente aceptables.

Otra realización adicional de esta invención es la de los compuestos de fórmula (I) descritos anteriormente, donde R<sup>1</sup> representa -CH=NOR<sup>4</sup> donde R<sup>4</sup> es amino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o heterocicloalquilo.

Los siguientes Ejemplos ilustrativos no pretenden suponer en caso alguno una lista exhaustiva de lo que la presente invención pretende proteger.

**Ejemplos***Abreviaturas:*

	AcOEt:	acetato de etilo
	AcOH:	ácido acético
5	9-BBN:	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
	DCM:	diclorometano
	DIAD:	diisopropil azodicarboxilato
	DMSO:	dimetilsulfóxido
	Et <sub>2</sub> O:	dietil éter
10	EtOH:	etanol
	HMPA:	hexametilfosforamida
	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> :	peróxido de hidrógeno
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	ácido sulfúrico
	IBX:	ácido 2-yodoxibenzoico
15	KOtBu:	terc-butóxido de potasio
	MeOH:	metanol
	NaBH <sub>3</sub> CN:	cianoborohidruro sódico
	NaH:	hidruro sódico
	NaHCO <sub>3</sub> :	bicarbonato sódico
20	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> :	fosfato sódico
	NaOH:	hidróxido sódico
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	sulfato sódico
	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> :	tiosulfato sódico
	NH <sub>4</sub> OH:	hidróxido amónico
25	PTSA:	ácido para-toluensulfónico
	RT:	temperatura ambiente
	THF:	tetrahidrofurano

*Características generales:*

30 Se llevó a cabo la cromatografía de columna flash usando gel de sílice (Merck, malla 230-400). Los datos de espectros de masas se obtuvieron con la técnica de ionización de impacto electrónico a 70 eV a partir de un espectrómetro de masas Finnigan INCOS-50 usando la sonda de exposición directa.

**Ejemplo 1**

Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

35 Se agitó a RT durante 1 hora una disolución de 76 mg de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído (González M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811), 33 mg de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina en 1 mL de piridina. La piridina fue evaporada y la mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía flash usando como eluyente DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95/5/0,5. El disolvente fue eliminado a vacío y el residuo se disolvió en MeOH. Se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico y la disolución se evaporó hasta sequedad a vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

40 Rendimiento: 35% (43 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,70 (bb, 4H); 7,28 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,41 (s, 2H); 4,05 (t, 2H); 2,97 (t, 2H); 2,77 (m, 3H); 2,29 (m, 1H); 1,80-1,20 (m, 8H); 1,14 (s, 3H); 1,13 (d, 6H); 1,10 (s, 3H).

MS: 342 ( $\text{M}^+$ ).

- 5 Los Ejemplos 2-8 se sintetizaron siguiendo las condiciones experimentales descritas para el ejemplo 1, usando la amina relevante en lugar del dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina. La etapa de salinización se omitió para los compuestos que no presentaban ningún grupo amino básico en la cadena lateral.

### Ejemplo 2

Fumarato de (E)-15-(3-Aminopropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

Rendimiento: 64% (77 mg).

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,80 (bb, 4H); 7,24 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,39 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 2,78 (m, 5H); 2,28 (m, 1H); 1,84 (m, 2H); 1,80-1,20 (m, 8H); 1,14 (d, 6H); 1,13 (s, 3H); 1,09 (s, 3H).

MS: 356 ( $\text{M}^+$ ).

### Ejemplo 3

Fumarato de (E)-15-(4-Aminobutoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

- 15 El compuesto del título se obtuvo simplemente triturándolo en una mezcla de AcOEt/ $\text{Et}_2\text{O}$ , tras la formación de la sal.

Rendimiento: 49% (100 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,75 (bb, 4H); 7,21 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,38 (s, 2H); 3,94 (t, 2H); 2,76 (m, 5H); 2,29 (m, 1H); 1,85-1,20 (m, 12H); 1,14 (d, 6H); 1,14 (s, 3H); 1,09 (s, 3H).

MS: 370 ( $\text{M}^+$ ).

- 20 **Ejemplo 4**

Fumarato de (E)-15-((R)-3-pirrolidiniloxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

El compuesto del título se obtuvo simplemente triturándolo en  $\text{Et}_2\text{O}$ , tras la formación de la sal.

Rendimiento: 80% (5,10 g).

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,05 (bb, 3H); 7,24 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,40 (s, 2H); 4,73 (m, 1H); 3,20-2,95 (m, 4H); 2,75 (m, 3H); 2,29 (m, 1H); 1,98 (m, 2H); 1,85-1,20 (m, 8H); 1,14 (d, 6H); 1,14 (s, 3H); 1,10 (s, 3H).

MS: 368 ( $\text{M}^+$ ).

### Ejemplo 5

Fumarato de (E)-15-((S)-3-pirrolidiniloxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

- 30 El compuesto del título se obtuvo simplemente triturándolo en  $\text{Et}_2\text{O}$ , tras la formación de la sal.

Rendimiento: 72% (243 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$  y TFA)  $\delta$ : 8,94 (bb, 1H); 8,84 (bb, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,62 (s, 2H); 4,78 (m, 1H); 3,31 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,76 (m, 3H); 2,29 (m, 1H); 2,08 (m, 2H); 1,80-1,20 (m, 8H); 1,15-1,10 (m, 12H).

- 35 MS: 368 ( $\text{M}^+$ ).

### Ejemplo 6

Fumarato de (E)-15-(4-piperidiniloxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

El compuesto del título se obtuvo simplemente triturándolo en  $\text{Et}_2\text{O}$ , tras la formación de la sal.

Rendimiento: 90% (185 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$  y TFA)  $\delta$ : 8,45 (bb, 1H); 8,34 (bb, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 6,61 (s, 2H); 4,19 (m, 1H); 3,25-2,65 (m, 7H); 2,28 (m, 1H); 2,07-1,20 (m, 12H); 1,14 (s, 3H); 1,13 (d, 6H); 1,09 (s, 3H).

MS: 382 ( $M^+$ ).

#### 5 Ejemplo 7

(E)-15-(3-Hidroxipropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

La purificación con cromatografía flash se realizó utilizando n-hexano/AcOEt

75:25 como eluyente.

Rendimiento: 52% (130 mg).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,20 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 4,43 (t, 1H); 3,97 (t, 2H); 3,44 (dt, 2H); 2,77 (m, 3H); 2,28 (m, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H); 1,14 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,09 (s, 3H).

MS: 357 ( $M^+$ ).

#### Ejemplo 8

(E)-15-(3-(3-Hidroxipropoxi)propoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

15 La purificación en cromatografía flash se llevó a cabo como se ha indicado en el ejemplo 8.

Rendimiento: 14% (40 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,21 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 4,36 (t, 1H); 3,96 (t, 2H); 3,41 (m, 6H); 2,77 (m, 3H); 2,28 (m, 1H); 1,85-1,20 (m, 12H); 1,14 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,09 (s, 3H).

MS: 415 ( $M^+$ ).

#### 20 Ejemplo 9

(E)-15-Guanidinoimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

Se añadió una disolución de 80 mg de hidrocloreuro de aminoguanidino en 0,8 mL de HCl 1N a una disolución de 200 mg de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en 1 mL de dioxano. La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. Tras enfriar, el disolvente fue eliminado a presión reducida y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/1 como eluyente.

25

Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 92% (221 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,15 (d, 1H); 7,09 (s, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 5,50 (bb, 2H); 5,16 (bb, 2H); 2,76 (m, 3H); 2,28 (m, 1H); 1,80-1,20 (m, 8H); 1,15 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,11 (s, 3H).

30 MS: 340 ( $M^+$ ).

#### Ejemplo 10

(E)-15-Carboximetoximino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

Se añadió una disolución de 160 mg de ácido 2-aminooxiacético en 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  a una disolución de 200 mg de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en 5 mL de THF. Tras agitar a RT durante 4 horas, el disolvente fue eliminado a presión reducida y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando DCM/MeOH 9:1 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

35

Rendimiento: 91% (230 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,64 (bb, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 4,44 (s, 2H); 2,76 (m, 3H); 2,28 (m, 1H); 1,80-1,20 (m, 8H); 1,14 (d, 6H); 1,13 (s, 3H); 1,07 (s, 3H).

40 MS: 357 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 11**

Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6-ona

ETAPA A: 7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo

5 Se añadió una disolución de 5,72 g de  $\text{CrO}_3$  en 100 mL de  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  4:1 a  $10^\circ\text{C}$  a lo largo de un periodo de 15 minutos y con fuerte agitación, a una disolución de 5,00 g de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo (González M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811) en 80 mL de  $\text{AcOH}$ . A continuación se enfrió la mezcla de reacción a  $4^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 días antes de ser vertida en 500 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y extraída varias veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  en agua al 5% hasta alcanzar pH neutro, y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando ciclohexano/ $\text{AcOEt}$  95/5 para producir el aducto deseado.

Rendimiento: 58% (3,05 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,68 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,40 (d, 1H); 3,59 (s, 3H); 2,90 (m, 1H); 2,80 (dd, 1H); 2,48 (dd, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,09 (dd, 1H); 1,75-1,40 (m, 5H); 1,26 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,18 (d, 6H).

MS: 328 ( $\text{M}^+$ )

15 ETAPA B: 7-acetoxi-13-isopropilpodocarpa-6,8,11,13-tetraeno-15-carboxilato de metilo

Una disolución de 4,30 g de 7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo y 0,25 mg de PTSA en 51 mL de acetato de isopropenilo se sometió a reflujo durante 3 días. Tras enfriar, la disolución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  al 5% en agua (3 x 20 mL), y salmuera. Tras secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , la disolución se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/ $\text{AcOEt}$  93/7 para dar lugar al aducto deseado.

Rendimiento: 74% (3,56 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,17 (dd, 1H); 7,13 (d, 1H); 6,96 (d, 1H); 5,34 (d, 1H); 3,58 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 2,80 (d, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,17 (m, 1H); 1,80-1,50 (m, 5H); 1,31 (s, 3H); 1,16 (d, 3H); 1,15 (d, 3H); 1,10 (s, 3H).

MS: 370 ( $\text{M}^+$ )

25 ETAPA C: 6 $\alpha$ -hidroxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato

30 Se añadieron gota a gota 12,1 mL de ácido peracético a  $0^\circ\text{C}$  a una disolución de 3,55 g de 7-acetoxi-13-isopropilpodocarpa-6,8,11,13-tetraeno-15-carboxilato de metilo en 50 mL de  $\text{CHCl}_3$ . Tras 24 horas a RT, la mezcla de reacción fue enfriada a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió una disolución de  $\text{NaI}$  al 10% en agua hasta que apareció un color marrón. Diez minutos después, se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  hasta desaparición del color marrón. Las fases se separaron y la capa acuosa fue extraída con  $\text{CHCl}_3$  (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y evaporadas hasta sequedad para dar lugar a una mezcla 3/2 de 6 $\alpha$ -acetoxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo y 6 $\alpha$ -hidroxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo.

Rendimiento: 93% (3,44 g).

35 6 $\alpha$ -Acetoxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,72 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,48 (d, 1H); 5,46 (d, 1H); 3,59 (s, 3H); 2,96 (d, 1H); 2,94 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,80-1,40 (m, 5H); 1,34 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,19 (d, 6H).

MS: 386 ( $\text{M}^+$ ).

6 $\alpha$ -Hidroxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,73 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 5,33 (d, 1H); 4,37 (dd, 1H); 3,46 (s, 3H); 2,94 (m, 1H); 2,70 (d, 1H); 2,38 (m, 1H); 1,80-1,33 (m, 5H); 1,36 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,19 (d, 6H).

MS: 344 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA D: 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,15-diol

45 Se añadieron 3 gotas de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado seguido de 0,16 g de  $\text{Pd}/\text{C}$  al 10% a una disolución de 0,83 g de una mezcla 3/2 de 6 $\alpha$ -acetoxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo y 6 $\alpha$ -hidroxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo en 15 mL de  $\text{AcOH}$ . La mezcla se hidrogenó a RT a 3,45 bar (50 psi) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró. La disolución resultante se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se neutralizó mediante la adición de  $\text{NaHCO}_3$  al 5% en agua. Las capas fueron separadas y la acuosa fue extraída con

Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO<sub>3</sub> en agua al 5%, salmuera, secadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y evaporadas. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 9/1 para dar lugar a una mezcla 7/3 de 6 $\alpha$ -acetoxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo y lactona de ácido 6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxílico.

5 Rendimiento: 68% (0,54 g).

6 $\alpha$ -Acetoxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,21 (d, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,93 (d, 1H); 5,30 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,36 (dd, 1H); 2,90-2,60 (m, 3H); 2,38 (m, 1H); 1,95 (s, 3H); 1,80-1,50 (m, 5H); 1,24 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,20 (d, 6H).

MS: 372 (M<sup>+</sup>).

10 Lactona de ácido 6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxílico

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,21 (d, 1H); 7,10 (dd, 1H); 7,01 (d, 1H); 4,80 (m, 1H); 3,44 (dd, 1H); 2,95-2,75 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 1,85-1,40 (m, 5H); 1,29 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,21 (d, 6H).

MS: 298 (M<sup>+</sup>).

15 La mezcla anterior se añadió a una suspensión de 540 mg de LiAlH<sub>4</sub> en 15 mL de THF seco a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se enfrió a 0°C. La reacción se paró mediante la adición de 0,54 mL de H<sub>2</sub>O, 0,54 mL de NaOH al 30% y 1,65 mL de H<sub>2</sub>O. Tras calentar hasta RT, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se lavó con AcOEt y DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida y la torta se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad para producir el aducto deseado.

20 Rendimiento: 99% (445 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,07 (d, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,89 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 4,41 (t, 1H); 4,18 (m, 1H); 3,36 (dd, 1H); 3,19 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,63 (dd, 1H); 2,11 (m, 1H); 1,85-1,15 (m, 6H); 1,16 (d, 6H); 1,07 (s, 3H); 0,94 (s, 3H).

MS: 302 (M<sup>+</sup>).

25 ETAPA E: 6-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído

Se añadieron 312 mg de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,15-diol en 4 mL de DCM seco a una suspensión de 667 mg de PCC en 4 mL de DCM seco y se agitó a RT durante 2 horas. A continuación la mezcla de reacción se vertió en 40 mL de Et<sub>2</sub>O. La mezcla negra se filtró en una almohadilla de florisil. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 9/1 para producir el aducto deseado.

30 Rendimiento: 45% (138 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 9,25 (s, 1H); 7,28 (d, 1H); 7,14 (dd, 1H); 7,02 (d, 1H); 3,81 (d, 1H); 3,57 (d, 1H); 2,89 (s, 1H); 2,84 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,80-1,50 (m, 5H); 1,22 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 1,15 (s, 3H).

MS: 298 (M<sup>+</sup>).

ETAPA F: Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6-ona

35 Se añadió una disolución de 154 mg de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina y 165 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>• 12H<sub>2</sub>O en 1 mL de agua a una disolución de 138 mg de 6-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en 2 mL de THF y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió NaCl, las fases se separaron y la acuosa se extrajo con THF. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1 como eluyente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en MeOH antes de añadir una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. A continuación, la disolución se evaporó hasta sequedad para producir el aducto deseado.

40 Rendimiento: 70% (153 mg).

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8,02 (bb, 4H); 7,43 (s, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,11 (dd, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,39 (s, 2H); 3,96 (t, 2H); 3,68 (s, 2H); 2,88 (m, 2H); 2,82 (m, 1H); 2,81 (s, 1H); 2,33 (m, 1H); 1,80-1,30 (m, 5H); 1,37 (s, 3H); 1,17 (d, 6H); 1,11 (s, 3H).

MS: 356 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 12**

Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona

ETAPA A: 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7,15-diol

5 Se añadió goteando 700 mg de disolución de 7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo en 20 mL de THF seco a una suspensión agitada de 810 mg de LiAlH<sub>4</sub> en 15 mL de THF seco a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se enfrió a 0°C. La reacción se paró mediante la adición de 0,82 mL de H<sub>2</sub>O, 0,82 mL de NaOH al 30% y 2,4 mL de H<sub>2</sub>O. Tras calentar hasta RT, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se lavó con AcOEt y DCM. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó hasta sequedad para producir el aducto deseado.

Rendimiento: 55% (350 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7,30 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 6,99 (dd, 1H); 5,09 (d, 1H); 4,50 (m, 2H); 3,27 (dd, 1H); 2,90 (dd, 1H); 2,79 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,96 (dd, 1H); 1,80-1,40 (m, 7H); 1,17 (s, 3H); 1,16 (d, 6H); 0,75 (s, 3H).

15 MS: 302 (M<sup>+</sup>).

ETAPA B: 7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído

20 Se añadieron 1,30 g de IBX a una disolución agitada de 350 mg de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7,15-diol en 7 mL de DMSO. Tras 1 hora, la reacción se detuvo con 40 mL de agua seguido de 40 mL de Et<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó exhaustivamente con Et<sub>2</sub>O. Las fases fueron separadas y el extracto orgánico se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 95/5 para dar lugar al aducto deseado.

Rendimiento: 75% (250 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,25 (s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,51 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 2,92 (m, 1H); 2,74 (dd, 1H); 2,44 (dd, 1H); 2,39 (m, 1H); 1,97 (dd, 1H); 1,87-1,25 (m, 5H); 1,22 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 1,12 (s, 3H).

25 MS: 298 (M<sup>+</sup>).

ETAPA C: Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona

El aducto deseado se ha sintetizado siguiendo las condiciones experimentales descritas en el ejemplo 1, usando 7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en lugar de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído. El compuesto del título también se trituró en Et<sub>2</sub>O para producir un sólido blanco.

30 Rendimiento: 88% (188 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,20 (bb, 4H); 7,69 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 6,38 (s, 2H); 4,03 (m, 2H); 2,93 (m, 3H); 2,72 (dd, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,28 (dd, 1H); 2,17 (dd, 1H); 1,90-1,35 (m, 5H); 1,23 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 1,16 (s, 3H).

MS: 356 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 13**

Fumarato de (E)-15-(3-Aminopropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona

Se ha sintetizado según el método descrito en el ejemplo 12 y usando dihidrocloruro de 3-aminopropoxiamina en lugar de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina en la ETAPA C. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

40 Rendimiento: 79% (90 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,20 (bb, 4H); 7,69 (d, 1H); 7,50 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,24 (s, 1H); 6,36 (s, 2H); 3,99 (m, 2H); 2,91 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); 2,72 (dd, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,23 (dd, 1H); 2,15 (dd, 1H); 1,85-1,35 (m, 7H); 1,23 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 1,15 (s, 3H).

MS: 370 (M<sup>+</sup>).

45

**Ejemplo 14**

Fumarato de (E)-15-(3-Aminopropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6-ona

5 Se ha sintetizado según el método descrito en el ejemplo 11 y usando dihidrocloruro de 3-aminopropoxiamina en lugar de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina en la ETAPA C. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 61% (134 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,70 (bb, 4H); 7,63 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,07 (dd, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,59 (s, 2H); 2,79 (m, 4H); 2,29 (m, 1H); 1,80-1,30 (m, 7H); 1,34 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,08 (s, 3H).

MS: 370 ( $\text{M}^+$ ).

10 **Ejemplo 15**

Fumarato de (E,E)-15-(2-aminoetoxiimino)-6-hidroxiimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

15 Se agitó una mezcla de 139 mg de fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6-ona y 309 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina en 3,5 mL de piridina a RT durante 3 días y después a 70°C durante 6. A continuación la mezcla se enfrió y la piridina se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,7 como eluyente. Tras la eliminación del disolvente a vacío, se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico y la disolución fue evaporada hasta sequedad para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 20% (28 mg).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,85 (s, 1H); 8,50 (bb, 4H); 7,54 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,04 (dd, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,42 (s, 2H); 3,98 (t, 2H); 3,81 (d, 1H); 3,57 (d, 1H); 2,94 (t, 2H); 2,80 (m, 1H); 2,49 (s, 1H); 2,34 (m, 1H); 1,85-1,35 (m, 5H); 1,47 (s, 3H); 1,16 (d, 6H); 1,06 (s, 3H).

MS: 371 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 16**

Fumarato de (E,E)-15-(2-aminoetoxiimino)-7-hidroxiimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

25 Se ha sintetizado según el método descrito en el ejemplo 15 y usando fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona en lugar de fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 62% (45 mg).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,90 (bb, 1H); 11,17 (s, 1H); 7,98 (bb, 3H); 7,66 (d, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,21 (m, 2H); 6,60 (s, 2H); 4,10 (t, 2H); 3,03 (t, 2H); 2,85 (m, 1H); 2,63 (dd, 1H); 2,37 (dd, 1H); 2,30 (m, 1H); 1,85-1,35 (m, 6H); 1,19 (s, 3H); 1,16 (d, 6H); 1,04 (s, 3H).

MS: 371 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 17**

Fumarato de (E,E)-15-(3-aminopropoxiimino)-7-hidroxiimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

35 Se ha sintetizado según el método descrito en el ejemplo 16 y usando fumarato de (E)-15-(3-aminopropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona en lugar de fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 58% (45 mg).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,90 (bs, 1H); 11,16 (s, 1H); 7,88 (bb, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,18 (dd, 1H); 6,60 (s, 2H); 3,99 (t, 2H); 2,82 (m, 3H); 2,60 (dd, 1H); 2,35 (dd, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,93-1,35 (m, 8H); 1,17 (s, 3H); 1,16 (d, 6H); 1,04 (s, 3H).

MS: 385 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 18**

(E,E)-6,15-dihidroxiimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

Se ha sintetizado según el método descrito en el ejemplo 15 y usando fumarato de 6-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en lugar de fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6-ona. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 29% (28 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,73 (s, 1H); 10,05 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,04 (dd, 1H); 7,00 (d, 1H); 3,82 (d, 1H); 3,52 (d, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,46 (s, 1H); 2,34 (m, 1H); 1,85-1,35 (m, 5H); 1,47 (s, 3H); 1,16 (d, 6H); 1,06 (s, 3H).

MS: 328 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 19**

Fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona

ETAPA A: 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,7,15-triol

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 - ETAPA A y usando 6 $\alpha$ -acetoxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo en lugar de 7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-carboxilato de metilo.

Rendimiento: 97% (820 mg).

13-Isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,15-triol

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,27 (d, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,04 (dd, 1H); 5,09 (d, 1H); 4,69 (t, 1H); 4,66 (d, 1H); 4,10 (m, 2H); 3,90 (dd, 1H); 3,04 (dd, 1H); 2,84 (m, 1H); 2,13 (m, 1H); 1,85-1,22 (m, 6H); 1,18 (d, 6H); 1,12 (s, 3H); 0,96 (s, 3H).

13-Isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,7 $\beta$ ,15-triol

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,24 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,02 (dd, 1H); 5,26 (d, 1H); 4,97 (d, 1H); 4,36 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,52 (dd, 1H); 3,14 (dd, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,80-1,15 (m, 6H); 1,20 (s, 3H); 1,17 (d, 6H); 0,97 (s, 3H).

MS: 318 ( $M^+$ ).

ETAPA B: 6 $\alpha$ -hidroxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído

El compuesto del título, que fue purificado mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 75/25, fue obtenido siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 - ETAPA B y usando 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,7,15-triol en lugar de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7,15-diol.

Rendimiento: 65% (520 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,09 (s, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,53 (dd, 1H); 7,44 (d, 1H); 5,70 (d, 1H); 4,37 (dd, 1H); 2,94 (m, 1H); 2,38 (m, 2H); 1,85-0,95 (m, 5H); 1,30 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,19 (d, 6H).

MS: 314 ( $M^+$ ).

ETAPA C: Fumarato de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero llevando a cabo la reacción durante dos días (en lugar de 1 hora), y usando 6 $\alpha$ -hidroxi-7-oxo-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en lugar de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído.

Rendimiento: 30% (150 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,60 (bb, 1H); 8,60 (bb, 3H); 7,70 (d, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,38 (s, 1H); 6,37 (s, 2H); 5,20 (bb, 1H); 4,45 (d, 1H); 3,95 (m, 2H); 2,91 (m, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,07 (d, 1H); 1,85-1,20 (m, 5H); 1,31 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,15 (d, 6H).

MS: 372 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 20**

Fumarato de (E)-15-(3-aminopropoxiimino)-6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona

5 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 19 ETAPA C y usando dihidrocloruro de 3-aminopropoxiamina en lugar de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina en la ETAPA C.

Rendimiento: 38% (143 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,30 (bb, 4H); 7,73 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 6,37 (s, 2H); 5,31 (bb, 1H); 4,45 (d, 1H); 3,91 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); 2,80 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,08 (d, 1H); 1,9-1,30 (m, 7H); 1,34 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 1,19 (d, 6H).

10 MS: 386 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 21**

Fumarato de (E,E)-15-(3-aminopropoxiimino)-7-hidroxiimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ -ol

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16 y usando fumarato de (E)-15-(3-aminopropoxiimino)-6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona en lugar de (E)-15-(2-aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona.

Rendimiento: 38% (54 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,70 (bb, 1H); 8,70 (m, 4H); 7,42 (d, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,16 (d, 1H); 6,37 (s, 2H); 4,89 (d, 1H); 4,70 (bb, 1H); 3,91 (m, 2H); 2,87 (m, 1H); 2,78 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 1,90-1,30 (m, 8H); 1,30 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 0,96 (s, 3H).

20 MS: 401 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 22**

Fumarato de (E,E)-15-(2-aminoetoxiimino)-7-hidroxiimino-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ -ol

25 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 21 y usando fumarato de (E)-15-(2-aminopropoxiimino)-6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona en lugar de fumarato de (E)-15-(3-aminopropoxiimino)-6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7-ona.

Rendimiento: 30% (30 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11,60 (bb, 1H); 8,50 (bb, 4H); 7,42 (d, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,22 (dd, 1H); 7,17 (d, 1H); 6,38 (s, 2H); 4,89 (d, 1H); 5,05 (bb, 1H); 3,98 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 2,86 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 1,79-1,25 (m, 6H); 1,31 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 0,96 (s, 3H).

30 MS: 387 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 23**

Fumarato de (Z)-15-(4-aminobutiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

ETAPA A: (Z)-15-(3-cianopropiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

35 Se añadió KOtBu (310 mg) en porciones a una suspensión agitada de 1,16 g de bromuro de (3-cianopropil)trifenilfosfonio en 8 mL de THF seco a 0°C. Después de 30 minutos a 0°C, la mezcla se calentó hasta RT y se añadieron 0,20 g de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído en 6 mL de THF seco. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y a continuación se detuvo la reacción mediante la adición de 60 mL de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  en agua al 5% y AcOEt. Las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 9/1 para dar lugar al aducto deseado.

40

Rendimiento: 98% (230 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,17 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 5,37 (m, 1H); 5,24 (m, 1H); 2,90-2,50 (m, 7H); 2,32 (m, 1H); 1,85-1,31 (m, 8H); 1,27 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,19 (d, 6H).

MS: 335 ( $M^+$ ).

45 ETAPA B: Fumarato de (Z)-15-(4-aminobutiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

5 Se añadió Na (2,3 g en trozos) a lo largo de un periodo de cuatro horas a una disolución de 250 mg de (Z)-15-(3-cianopropiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno en 25 mL de EtOH en reflujo con agitación. La mezcla se enfrió hasta RT, y se añadieron 50 mL de una disolución acuosa al 55 de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  seguido de HCl 1N hasta alcanzar pH 8. La mezcla de reacción fue extraída con DCM (3 x 100 mL) y las fases orgánicas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/1 como eluyente. Tras la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en MeOH y se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. Se eliminó el MeOH a presión reducida para dar lugar al aducto deseado en forma de sólido blanco. Rendimiento: 95% (243 mg):

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,87 (bb, 4H); 7,14 (d, 1H); 6,95 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 6,41 (s, 2H); 5,16 (m, 2H); 2,76 (m, 5H); 2,22 (m, 3H); 1,80-1,20 (m, 10H); 1,17 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,13 (s, 3H).

MS: 339 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ejemplo 24

Fumarato de (Z)-15-(5-aminopentiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

ETAPA A: (Z)-15-(4-cianobutiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 - ETAPA A y usando bromuro de (4-cianobutil)trifenilfosfonio en lugar de bromuro de (3-cianopropil)trifenilfosfonio.

Rendimiento: 92% (450 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$ : 7,17 (d, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 5,29 (m, 1H); 5,20 (m, 1H); 2,95-2,25 (m, 8H); 1,90-1,25 (m, 10H); 1,26 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,19 (d, 6H).

20 MS: 349 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA B: Fumarato de (Z)-15-(5-aminopentiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23 - ETAPA B y usando (Z)-15-(4-cianobutiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno en lugar de (Z)-15-(3-cianopropiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno.

25 Rendimiento: 80% (260 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,98 (bb, 4H); 7,13 (d, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 6,40 (s, 2H); 5,14 (m, 2H); 2,74 (m, 5H); 2,26 (m, 1H); 2,17 (m, 2H); 1,77-1,20 (m, 12H); 1,16 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,12 (s, 3H).

MS: 353 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ejemplo 25

30 Fumarato de 15-(4-aminobutil)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

Una mezcla de 400 mg de (Z)-15-(4-aminobutiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno y 130 mg de Pd/C al 10% en 50 mL de EtOH absoluto fue hidrogenada a RT a una presión de una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 2 horas. El catalizador se retiró mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash usando DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/1 como eluyente. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH y se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. Se eliminó el MeOH a presión reducida para dar lugar al aducto deseado en forma de sólido blanco.

35 Rendimiento: 65% (350 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8,00 (bb, 4H); 7,13 (d, 1H); 6,93 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 6,40 (s, 2H); 2,77 (m, 5H); 2,25 (m, 1H); 1,80-1,10 (m, 16H); 1,13 (d, 6H); 1,12 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

40 MS: 341 ( $\text{M}^+$ ).

#### Ejemplo 26

Fumarato de 15-(4-aminopentil)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

45 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 y usando fumarato de (Z)-15-(5-aminopentiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno en lugar de (Z)-15-(4-aminobutiliden)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno.

Rendimiento: 69% (385 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,00 (bb, 4H); 7,13 (d, 1H); 6,93 (dd, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,61 (s, 2H); 2,75 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 1,80-1,10 (m, 18H); 1,13 (d, 6H); 1,11 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

MS: 355 ( $\text{M}^+$ ).

### Ejemplo 27

#### 5 Fumarato de 15-(3-aminopropoxil-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

ETAPA A: 13-isopropil-15-aliloxipodocarpa-8,11,13-trieno

Se añadió una disolución de 571 mg de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-ol (González M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811) en 5 mL de 1,2-dimetoxietano a una suspensión agitada de 490 mg de NaH (60% en aceite) y 49 mg de NaI en 5 mL de 1,2-dimetoxietano. Tras 15 minutos, se añadieron 1,75 mL de bromuro de alilo y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadieron 10 mL de MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  1/1 y las fases fueron separadas. La fase acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 98/2 para dar lugar al aducto deseado.

Rendimiento: 79% (511 mg).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,17 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 5,89 (m, 1H); 5,24 (m, 1H); 5,09 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 3,32 (d, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,83 (m, 3H); 2,31 (m, 1H); 1,90-1,25 (m, 8H); 1,19 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 0,89 (s, 3H). MS: 312 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA B: 13-isopropil-15-(3-hidroxipropoxi)podocarpa-8,11,13-trieno

20 A una disolución de 510 mg de 13-isopropil-15-aliloxipodocarpa-8,11,13-trieno en 10 mL de THF seco a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron 960 mg de 9-BBN. Tras 1 hora, la mezcla se calentó hasta RT y se agitó durante 2 días. La reacción se completó tras otra hora a reflujo. Tras enfriar hasta RT, se añadieron 17 mL de EtOH seguido de 0,31 mL de NaOH 6N y 0,36 mL de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%. Tras 3 horas, el disolvente se evaporó y el residuo fue procesado con  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua. Las fases fueron separadas y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 8/2. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el aducto deseado se obtuvo como una mezcla 3/7 de 13-isopropil-15-(3-hidroxipropoxi)podocarpa-8,11,13-trieno y 13-isopropil-15-(2-hidroxipropoxi)podocarpa-8,11,13-trieno.

Rendimiento: (515 mg).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,17 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 4,45-1,20 (m, 21H); 1,19 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 0,88 (s, 3H).

30 MS: 330 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA C: 13-isopropil-15-(3-ftalimidopropoxi)podocarpa-8,11,13-trieno

35 A una disolución de 613 mg de la mezcla 3/7 obtenida antes en 20 mL de THF seco, se añadieron 522 mg de ftalimida y 931 mg de trifetilfosfina. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron 0,70 mL de DIAD. Tras 24 horas, el disolvente se evaporó y el residuo fue procesado con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 9/1 para dar lugar al aducto deseado.

Rendimiento: 24% (200 mg, 2 etapas).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,77 (m, 4H); 7,13 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 3,73 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 3,27 (d, 1H); 2,91 (d, 1H); 2,82 (m, 3H); 2,35-1,40 (m, 11H); 1,20 (s, 3H); 1,17 (d, 6H); 0,83 (s, 3H).

MS: 459 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA D: Fumarato de 15-(3-aminopropoxi)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

45 Una disolución de 199 mg de 15-(3-ftalimidopropoxi)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno y 0,62 mL de hidrato de hidrazina en 5 mL de EtOH absoluto se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,7 como eluyente. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en MeOH y se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico. Se eliminó el MeOH a presión reducida para dar lugar al aducto deseado en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 57% (110 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,19 (bb, 4H); 7,14 (d, 1H); 6,93 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 6,40 (s, 2H); 3,39 (m, 2H); 3,22 (d, 1H); 2,89 (d, 1H); 2,76 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 1,80-1,10 (m, 10H); 1,14 (m, 6H); 1,11 (s, 3H); 0,81 (s, 3H).

MS: 343 ( $\text{M}^+$ ).

## 5 Ejemplo 28

Fumarato de 15-(3-aminopropiltio)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

ETAPA A: 13-isopropil-15-metanosulfoniloxipodocarpa-8,11,13-trieno

10 Se añadieron 0,57 mL de  $\text{NEt}_3$  a una disolución de 1,02 g de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-ol (González M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811) en 15 mL de DCM. Tras enfriar a  $0^\circ\text{C}$ , se añadieron 0,29 mL de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a RT. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  y las fases se separaron. La fase acuosa fue extraída con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con HCl 0,5N, agua y salmuera. Tras la eliminación del disolvente a vacío, el aducto deseado fue obtenido en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 94% (1,21 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,18 (d, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,88 (d, 1H); 4,13 (d, 1H); 3,85 (d, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,85 (m, 3H); 2,34 (m, 1H); 1,90-1,25 (m, 8H); 1,22 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 0,99 (s, 3H).

MS: 350 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA B: 13-isopropil-15-(3-hidroxipropiltio)podocarpa-8,11,13-trieno

20 Una disolución de 0,90 mL de 3-mercaptopropanol en 12 mL de HMPA y 3,0 mL de DMF fue desgasificada con Ar y enfriada a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron 0,40 g de NaH (60% en aceite) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 1,20 g de 13-isopropil-15-metanosulfoniloxipodocarpa-8,11,13-trieno en 3 mL de HMPA y 2,0 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a  $130^\circ\text{C}$  y se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió entonces y se añadieron 250 mL de agua antes de ser extraída tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash usando n-hexano/AcOEt 75/25 para dar lugar al aducto deseado.

Rendimiento: 89% (1,20 g).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,17 (d, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,88 (d, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 2,83 (m, 3H); 2,77 (d, 1H); 2,58 (t, 2H); 2,44 (d, 1H); 2,31 (m, 1H); 1,90-1,25 (m, 10H); 1,19 (s, 3H); 1,18 (d, 6H); 1,03 (s, 3H).

30 MS: 346 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA C: 13-isopropil-15-(3-ftalimidopropiltio)podocarpa-8,11,13-trieno

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 27 - ETAPA C y usando 13-isopropil-15-(3-hidroxipropiltio)podocarpa-8,11,13-trieno en lugar de 13-isopropil-15-(3-hidroxipropoxi)podocarpa-8,11,13-trieno.

35 Rendimiento: 92% (1,30 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 7,83 (m, 4H); 7,16 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 3,76 (t, 2H); 2,80 (m, 4H); 2,58 (t, 2H); 2,42 (d, 1H); 2,29 (m, 1H); 1,96 (m, 2H); 1,85-1,19 (m, 8H); 1,19 (d, 6H); 1,17 (s, 3H); 1,01 (s, 3H).

MS: 475 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA D: Fumarato de 15-(3-aminopropiltio)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

40 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 27 - ETAPA D y usando 15-(3-ftalimidopropiltio)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno en lugar de 15-(3-ftalimidopropoxi)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno.

Rendimiento: 61% (138 mg).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,00 (bb, 4H); 7,13 (d, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,40 (s, 2H); 2,80 (m, 5H); 2,67 (d, 1H); 2,51 (t, 2H); 2,39 (d, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,80-1,20 (m, 10H); 1,14 (d, 6H); 1,11 (s, 3H); 0,95 (s, 3H).

MS: 359 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 29**

Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ -ol

ETAPA A: 6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído

5 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 - ETAPA B y usando 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ ,15-diol en lugar de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-7,15-diol.

Rendimiento: 46% (125 mg).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,14 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 6,98 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 5,11 (d, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,17 (dd, 1H); 2,78 (m, 1H); 2,68 (dd, 1H); 2,26 (m, 1H); 1,85 (d, 1H); 1,80-0,90 (m, 5H); 1,16 (s, 3H); 1,15 (d, 6H); 1,12 (s, 3H).

MS: 300 ( $\text{M}^+$ ).

ETAPA B: Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ -ol

15 Se calentó una disolución de 54 mg de 6 $\alpha$ -hidroxi-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído y 215 mg de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina en 1 mL de piridina a 60°C con agitación durante una noche. La piridina fue eliminada a vacío y la mezcla de reacción fue purificada mediante cromatografía flash usando como eluyente DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/1. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico y la disolución se evaporó hasta sequedad a vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 50% (43 mg).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,09 (bb, 4H); 7,44 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 6,97 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,38 (s, 2H); 4,79 (bb, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,96 (t, 2H); 3,19 (dd, 1H); 2,92 (t, 2H); 2,77 (m, 1H); 2,65 (dd, 1H); 2,23 (m, 1H); 1,85-1,20 (m, 6H); 1,28 (s, 3H); 1,15 (d, 6H); 1,12 (s, 3H).

MS: 358 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 30**

25 Fumarato de (E)-15-(3-Aminopropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-6 $\alpha$ -ol

El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 29 - ETAPA B y usando dihidrocloruro de 3-aminopropoxiamina en lugar de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina.

Rendimiento: 67% (57 mg).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,60 (m, 4H); 7,36 (s, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,96 (dd, 1H); 6,86 (d, 1H); 6,40 (s, 2H); 4,95 (bb, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,91 (m, 2H); 3,18 (dd, 1H); 2,82 (t, 2H); 2,77 (m, 1H); 2,65 (dd, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,93-1,20 (m, 8H); 1,27 (s, 3H); 1,14 (d, 6H); 1,11 (s, 3H).

MS: 372 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 31**

Fumarato de (E)-15-(2-Aminoetoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-7,13-dieno

35 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y usando 13-isopropilpodocarpa-7,13-dieno-15-aldehído (González M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811) en lugar de 13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno-15-aldehído.

Rendimiento: 40% (40 mg).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,30 (bb, 4H); 7,22 (s, 1H); 6,41 (s, 2H); 5,71 (s, 1H); 5,33 (m, 1H); 4,04 (t, 2H); 2,95 (t, 2H); 2,30-1,00 (m, 15H); 1,08 (s, 3H); 0,95 (d, 6H); 0,76 (s, 3H).

MS: 344 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 32**

Fumarato de (E)-15-(3-Aminopropoxiimino)-13-isopropilpodocarpa-7,13-dieno

45 El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31 y usando dihidrocloruro de 3-aminopropoxiamina en lugar de dihidrocloruro de 2-aminoetoxiamina.

Rendimiento: 64% (38 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,10 (bb, 4H); 7,17 (s, 1H); 6,35 (s, 2H); 5,71 (s, 1H); 5,34 (m, 1H); 3,96 (t, 2H); 2,75 (t, 2H); 2,30-1,00 (m, 17H); 1,07 (s, 3H); 0,96 (d, 6H); 0,76 (s, 3H).

MS: 358 ( $M^+$ ).

## 5 Ejemplo 33

Fumarato de 15-(4-piperidiniloxiamino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno

Se añadió HCl 1N a una disolución de 230 mg de base libre de (E)-15-(4-piperidiniloxiimino)-13-isopropilpodocarpa-8,11,13-trieno en 3 mL de MeOH hasta alcanzar pH 3. A continuación, se añadieron 58 mg de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  y el pH se mantuvo continuamente en 3 mediante la adición de HCl 0,3 N, siendo controlado el pH mediante un pHstat. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. A continuación el MeOH se eliminó a presión reducida y el residuo acuoso se llevó a pH 10-12 mediante la adición de NaOH 4N. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con  $\text{Et}_2\text{O}$ ; la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/1 como eluyente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en MeOH y se añadió una cantidad estequiométrica de ácido fumárico y la disolución se evaporó hasta sequedad a vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de sólido blanco.

Rendimiento: 65% (196 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$  y TFA)  $\delta$ : 8,44 (bb, 1H); 8,34 (bb, 1H); 7,13 (d, 1H); 6,94 (dd, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,60 (s, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,22-2,68 (m, 9H); 2,25 (m, 1H); 2,05-1,15 (m, 13H); 1,13 (d, 6H); 1,11 (s, 3H); 0,93 (s, 3H).

MS: 384 ( $M^+$ ).

## 20 RESULTADOS BIOLÓGICOS

La propiedad anti-hipertensiva de varios derivados fue estudiada en tres modelos animales in vivo de hipertensión (es decir, ratas congénicas de  $\alpha$ -aducina mutante, ratas hipertensivas de ouabaína y ratas hipertensivas Milan).

### Ratas congénicas de $\alpha$ -aducina mutante (NA)

El compuesto del ejemplo 4 se administró oralmente a diferentes dosis durante seis semanas a ratas portadoras de una mutación de  $\alpha$ -aducina (cepa NA). Dicha mutación, que conduce a hipertensión y complicaciones en órganos (Bianchi G., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, 91, 3999) se obtuvo introduciendo un segmento de cromosoma 14 que contiene la localización de la  $\alpha$ -aducina procedente de ratas Hipertensivas Milan (MHS), que tienen la variante mutante, portadoras de la variante natural de la  $\alpha$ -aducina (Triodi G., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 324, 562). En la tabla 1 presentada a continuación se presenta la tensión sanguínea sistólica (SBP, del inglés "systolic blood pressure") y el ritmo cardiaco (HR, del inglés "heart rate") tras un tratamiento de seis semanas.

Tabla 1

Ejemplo 4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )	SBP, mmHg	HR, latidos/min
(vehículo metocel 0,5%)	164,4	412
1	150,6*	415
10	150,6*	425
100	147,5**	421

### Ratas hipertensivas de ouabaína (OHR)

La hipertensión fue provocada mediante infusión subcutánea de ouabaína (15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) en ratas normotensivas como ya se ha descrito anteriormente (Ferrari P., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285, 83). Los compuestos fueron administrados oralmente una vez al día durante seis semanas con las dosis indicadas en la tabla 2 presentada a continuación.

Tabla 2

Experimentos	Compuestos ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )	SBP, mmHg	HR, latidos/min	
A	(vehículo metocel 0,5%)	173	387	
	Ejemplo 4	0,1	157**	382
		1	153**	380
	Ejemplo 5	0,1	154**	390
	Ejemplo 23	1	159**	370
	Ejemplo 27	1	156**	390
	Ejemplo 25	0,1	164	395
	Ejemplo 26	1	164	374
	Ejemplo 6	1	166	392
B	(vehículo metocel 0,5%)	171	377	
	Ejemplo 12	10	156**	380

Ratas hipertensivas Milan (MHS)

5 Las ratas hipertensivas Milan son un modelo de rata de hipertensión genética sostenida por la mutación de  $\alpha$ -aducina y niveles en circulación incrementados de ouabaína endógena (Ferrari P., et al., Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, (Volumen 1). Laragh JH y Brenner BM (Eds.), Raven Press Publishers, Nueva York, USA, 1261-1279, (1995).

Los compuestos se administraron oralmente (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) durante seis semanas. En la tabla 3 presentada a continuación se presenta la tensión sanguínea sistólica y el ritmo cardiaco tras un tratamiento de seis semanas.

10

Tabla 3

Experimentos	Compuestos	SBP, mmHg	HR, latidos/min
A	(vehículo metocel 0,5%)	169	348
	Ejemplo 12	161*	347
B	(vehículo metocel 0,5%)	164	363
	Ejemplo 27	156*	367
	Ejemplo 5	155*	367
*p<0,05 frente al control de referencia			

Los compuestos de los ejemplos 12 y 27 redujeron significativamente la SBP en ratas MHS con la dosis ensayada, mientras que el ejemplo 4 no fue efectivo sobre la SBP. Ninguno de los derivados afectó al HR en MHS.

15 Se investigó el efecto del compuesto del ejemplo 4 sobre la excreción de proteína urinaria. El aumento de los niveles de ouabaína endógena en circulación no solo se asocia a la hipertensión sino que también puede afectar a la función renal y aumentar el riesgo de fallo renal y proteinuria (Stella P., et al., J. Int. Med., 2008, 263, 274) lo que representa una de las mayores complicaciones en órganos asociadas a la hipertensión.

20 El modelo de rata OHR demostró un aumento de la excreción de proteína urinaria y de la concentración de creatinina en plasma ligada a una menor eliminación de creatinina en comparación con las ratas de control tratadas con disolución salina.

Las ratas OHR fueron tratadas oralmente con el compuesto del ejemplo 4 a una dosis de 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  durante 6 semanas. Al final del tratamiento, las ratas fueron ubicadas en cajas metabólicas individuales para una recolección de orina de 24 h.

Se midió la proteinuria y la creatinina urinaria empleando kits comerciales (Sentinel). Las ratas fueron sacrificadas y se tomaron muestras de sangre para la medición de la creatinina en plasma. Los datos se presentan en la tabla 4 incluida a continuación.

**Tabla 4**

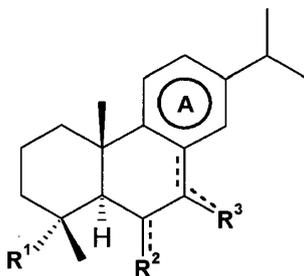
<b>Experimento</b>	<b>Proteinuria mg/24 h</b>	<b>Creatinina urinaria mg/24 h</b>	<b>Creatinina en plasma mg/dL</b>	<b>Eliminación de creatinina mL/min</b>
Controles (ratas tratadas con disolución salina)	35,6	36,1	3,1	0,81
Vehículo de OHR (metocel 0,5%)	51,6±5*	33,7	3,51*	0,66*
Vehículo de OHR + ejemplo 4	42**	35,6	3,59	0,69
*p<0,05 frente al control de referencia;** p<0,05 frente a OHR no tratadas				

5

El ejemplo 4 a una dosis de 0,1 µg/kg/día redujo significativamente la excreción de proteína urinaria en ratas OHR.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula general I



I

en donde:

- 5  $R^1$  es  $-\text{CH}=\text{NOR}^4$  con el significado de iminoxi,  $-\text{CH}_2\text{NHOR}^4$ ,  $-\text{CH}_2\text{XR}^5$ ,  $-\text{CH}=\text{CHR}^6$ ,  $-\text{CH}=\text{NR}^7$ , amino-alquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquil-alquilo, donde el resto heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahydrofuranilo;
- $R^7$  es guanidino;
- 10  $R^6$  es amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquil-alquilo donde el resto heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahydrofuranilo;
- $R^5$  es amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquil-alquilo donde el resto heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, pirrolidinilo y tetrahydrofuranilo;
- $R^4$  es H, amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), heterocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquiloalquilo o carboxialquilo;
- X es O ó S;
- 15 el símbolo  $\text{---}$  endocíclico representa un enlace sencillo o doble y cuando representa un enlace doble el símbolo  $\text{--}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace sencillo y el anillo de carbociclo A está parcialmente insaturado;
- el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^2$  al carbociclo representa un enlace sencillo o un doble enlace;
- $R^2$  es H o hidroxilo cuando el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^2$  al carbociclo representa un enlace doble; o
- 20  $R^2$  es O ó  $\text{N-OR}^8$  cuando el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^2$  al carbociclo representa un enlace doble con el significado de carbonilo u oxima, respectivamente;
- $R^8$  es H ó alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ );
- el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace sencillo o un doble enlace;
- $R^3$  es H cuando el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace doble; o
- 25  $R^3$  es O ó  $\text{N-OR}^8$  cuando el símbolo  $\text{---}$  que une  $R^3$  al carbociclo representa un enlace doble con el significado de carbonilo u oxima, respectivamente;
- el anillo de carbociclo A es aromático o parcialmente insaturado;
- con la condición de que cuando  $R^4$  es H,  $R^2$  no es H;
- sus formas ópticamente activas, tales como enantiómeros, diastereómeros, sus formas de racemato y las sales farmacéuticamente del mismo.
- 30 2.- El compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  representa  $-\text{CH}=\text{NOR}^4$ .
- 3.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde  $R^4$  es amino-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o heterocicloalquilo.
- 4.- El uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 como un medicamento.

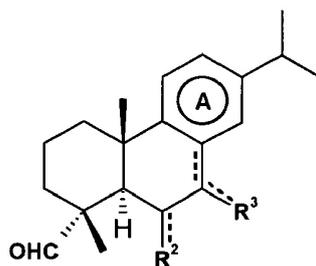
5.- El uso según la reivindicación 4 para la prevención y/o el tratamiento de hipertensión, fallo cardiaco, hipertrofia cardiaca, fallo renal, glomeruloesclerosis, proteinuria y estenosis vascular tras cirugía vascular.

6.- El uso según la reivindicación 5, donde el trastorno cardiovascular es hipertensión.

7.- El uso según la reivindicación 6, donde la hipertensión está provocada por los efectos de ouabaína endógena.

5 8.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1-3 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9.- El proceso para sintetizar compuestos de la reivindicación 1, donde el símbolo  $R^1$  es  $-CH=NOR^4$  con el significado de iminox; el anillo de carbociclo A es aromático o está parcialmente insaturado y  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II,



**Fórmula (II)**

10 donde el anillo de carbociclo A es aromático o está parcialmente insaturado y  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III)



15 donde  $R^4$  es como se ha definido anteriormente, y x es un número entero comprendido entre 0 y 3; en piridina a temperatura ambiente.