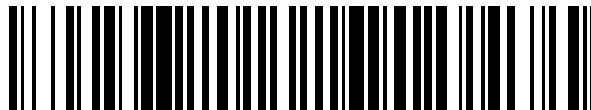


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 531 021**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/497** (2006.01)

**C07J 71/00** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08836095 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2197447**

54 Título: **Agentes antifúngicos**

30 Prioridad:

**28.09.2007 US 995719 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.03.2015**

73 Titular/es:

**SCYNEXIS, INC. (100.0%)  
3501 C Tricenter Boulevard  
Durham, NC 27713 , US**

72 Inventor/es:

**BALKOVEC, JAMES, M.;  
SILIPHAIVANH, PHIENG;  
BOUFFARD, FRANCES, AILEEN;  
PEEL, MICHAEL, R.;  
FAN, WEIMING;  
MAMAI, AHMED y  
DIMICK GRAY, SARAH, M.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 531 021 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

Agentes antifúngicos

## Campo de la invención

5 La materia objeto reivindicada se refiere a nuevos compuestos y sales, hidratos y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, a composiciones que contienen dichos compuestos, a la síntesis de dichos compuestos y al uso de dichos compuestos como agentes antifúngicos y/o inhibidores de la síntesis de (1,3)- $\beta$ -D-glucano. Los compuestos descritos en la presente memoria son derivados de enfumafungina. Los nuevos compuestos de esta descripción, sus sales, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables, y las composiciones que comprenden dichos compuestos, sales hidratos y/o profármacos, son útiles para tratar y/o

10 prevenir infecciones fúngicas y enfermedades y afecciones asociadas.

## Antecedentes de la invención

15 La infección fúngica es un problema de salud importante, y la incidencia de enfermedades fúngicas intrahospitalarias continua aumentando. La infección fúngica sistémica grave en hospitales (tal como candidiasis, aspergilosis, histoplasmosis, blastomycosis y coccidioidomycosis) se observa habitualmente en pacientes neutropénicos después de quimioterapia y en otros pacientes oncológicos con inmunosupresión, en pacientes que son inmunocomprometidos debido al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causada por la infección por el VIH, y en pacientes en cuidados intensivos. Las infecciones fúngicas sistémicas causan ~25% de las muertes relacionadas con infección en leucemias. Las infecciones debidas a especies de *Candida* son la cuarta causa más importante de infección de la circulación sanguínea intrahospitalaria. Las infecciones fúngicas graves pueden causar

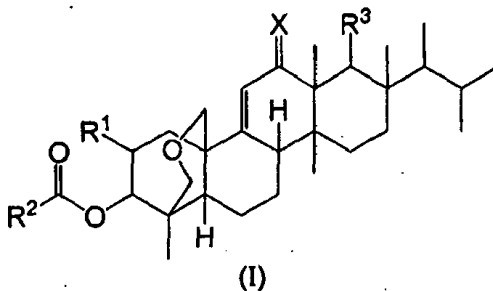
20 5-10% de las muertes en pacientes sometidos a trasplante de pulmón, páncreas o hígado. Todavía son muy comunes los fracasos de los tratamientos con todas las micosis sistémicas. También surge la resistencia secundaria. Por lo tanto, hay una necesidad creciente de nueva terapia contra infecciones micóticas.

25 La enfumafungina es un glucósido triterpénico hemiacetalico que se produce en fermentaciones de una *Hormonema* sp. asociada con hojas vivas de *Juniperus communis* (patente de EE.UU. 5.756.472; Pelaez et al., *Systematic and Applied Microbiology*, 23:333-343, 2000; Schwartz et al., *JACS*, 122:4882-4886, 2000; Schwartz, R.E., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 11(11):1761-1772, 2001). La enfumafungina es uno de los varios glucósidos triterpénicos que tienen actividades antifúngicas in vitro. El modo de acción antifúngico de la enfumafungina y otros glucósidos triterpenoides antifúngicos se determinó que era la inhibición de la síntesis de glucanos de la pared de células fúngicas por su acción específica en la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa (Onishi et al., *Antimicrobial Agents and*

30 *Chemotherapy*, 44:368-377, 2000; Pelaez et al., *Systematic and Applied Microbiology*, 23:333-343, 2000). La 1,3- $\beta$ -D-glucano sintasa sigue siendo un objetivo atractivo para la acción de fármacos antifúngicos porque está presente en muchos hongos patógenos, lo que proporciona un amplio espectro antifúngico y no hay homólogo de mamífero y como tal, estos compuestos tienen poca o no tienen toxicidad basada en mecanismo. Shafiee et al., *J. of Molecular Catalysis B*, 16:27-32, 2001, describen el cribado de 27 enzimas comerciales para la desglucosilación de un glucósido triterpénico (enfumafungina). El documento WO 2007/127012 describe una clase de derivados de enfumafungina, incluyendo algunos compuestos intermedios, que están excluidos de la invención reivindicada.

## Sumario de la invención

35 La presente descripción se refiere a nuevos derivados de enfumafungina. Estos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, son útiles en la inhibición de inhibidores de la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa, y por lo tanto en la prevención o tratamiento de infecciones micóticas causadas por diferentes patógenos, incluyendo, pero no limitado a *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Mucor*, *Actinomyces*, *Histoplasma*, *Dermatophyte*, *Malassezia*, *Fusarium*, *Pneumocystis carinii*. En particular la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I):



o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

45 X se selecciona del grupo que consiste en O y H,H;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) OH,
- b) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- c) O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- d) O-heterociclilo
- 5 e) OC(O)H,
- f) OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- g) OC(O)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y
- h) OC(O)-(heterociclilo),

10 donde los grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
- b) heterociclilo, donde los grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y

15 R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) CH<sub>2</sub>OH,
- b) CH<sub>2</sub>OC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- c) COOH,
- 20 d) COOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
- e) COO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- 25 c) OH,
- d) NR<sup>5</sup><sub>2</sub>,
- e) ONR<sup>5</sup><sub>2</sub>,
- f) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- g) C(O)R<sup>6</sup>,
- 30 h) S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y
- i)



y

cada R<sup>4</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>7</sup>;

35 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,

- b)  $(\text{CH}_2)_{0-12}\text{R}^6$ ,
- c)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,
- d)  $\text{S}(\text{O})_2^6$ , y
- e)

5



y

cada  $\text{R}^5$  está sustituido con 0 a 13 grupos  $\text{R}^7$ ;

cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,
- 10 b) OH,
- c) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),
- d) O-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),
- e) cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ),
- f)  $(\text{CH}_2)_{0-6}$ -fenilo,
- 15 g) heterociclilo, donde los grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,
- h)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,
- i)  $\text{NR}^8_2$ ,
- j) halógeno, y

20 cada  $\text{R}^6$  está sustituido con 0 a 13 grupos  $\text{R}^7$ ;

cada  $\text{R}^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) OH,
- b) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),
- c) O-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),
- 25 d) S-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),
- e)  $(\text{CH}_2)_{0-6}$ -fenilo,
- f) heterociclilo, donde los grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,
- g)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,
- 30 h)  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ ,
- i)  $\text{NR}^8_2$ ,
- j) halógeno, y

cada  $\text{R}^7$  está sustituido con 0 a 13 grupos  $\text{R}^9$ ;

cada  $\text{R}^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 35 a) H,
- b) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

5 f) heterociclilo, donde los grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

g) C(O)R<sup>11</sup>, y

cada R<sup>8</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) OH,

10 b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

e) heterociclilo, donde los grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

15 f) C(O)R<sup>11</sup>,

g) NR<sup>11</sup><sub>2</sub>,

h) halógeno, y

cada R<sup>9</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>10</sup>;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

20 a) halógeno,

b) =O, y

c) C(O)R<sup>11</sup>; y

R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

a) H, y

25 b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

con la condición de que el compuesto no es:

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo;

30 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico; ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-

35 1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico; y (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo.

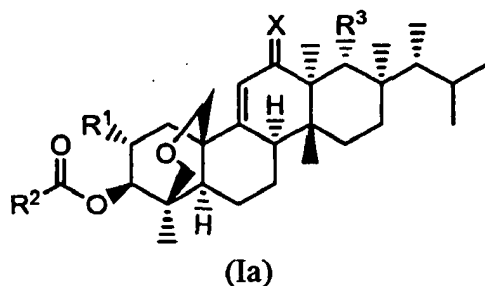
Estos compuestos son potentes agentes antifúngicos con un amplio espectro de actividad y se pueden usar contra patógenos asociados con infecciones fúngicas humanas y agrícolas.

40 Aspectos adicionales de la invención se refieren a composiciones que comprenden los compuestos de la invención, opcionalmente en presencia de un segundo agente terapéutico. Además, aspectos de la invención se refieren a métodos de preparación de un compuesto de la invención, a métodos de preparación de composiciones de la invención, a métodos de tratamiento o prevención de una infección fúngica en pacientes usando un compuesto de la invención, y a métodos de control de una infección fúngica en pacientes usando un compuesto de la invención.

Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen con más detalle o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), como se ha descrito antes, y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos son útiles como inhibidores de la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a compuestos que tienen la fórmula estructural (Ia), en la que todas las variables son como se han definido para la fórmula (I).



10 Una realización adicional comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que X es O.

Otra realización comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en OC(O)H y OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>).

15 Otra realización más comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) que está sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>; y dichos grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, NR<sup>5</sup>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. En un primer aspecto de esta realización, los grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>5</sup>, C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>; R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>); y dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 2 grupos NH<sub>2</sub>. En un segundo aspecto de esta realización, el R<sup>2</sup> está sustituido con NH<sub>2</sub> y NHR<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>; y R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo y heterociclilo. En un caso particular de este segundo aspecto, R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 4 R<sup>7</sup>; y cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de halógeno y grupos O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>).

20

25 Una realización adicional comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, en donde dicho grupo heterociclilo es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. En un primer aspecto de esta realización, R<sup>2</sup> está sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>; y dichos grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, NR<sup>5</sup>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>. En un caso particular de este aspecto, los grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>5</sup>, C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>; R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>); y R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 2 grupos NH<sub>2</sub>.

30

Una realización adicional comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que R<sup>3</sup> es C(O)OH.

35 Además, las realizaciones incluyen compuestos de fórmula (I) o (Ia) en las que se hacen varias selecciones de variables de la fórmula. Una de dichas realizaciones es, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o (Ia) en la que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), OC(O)H y OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>); R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) y heterociclilo, que se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>; R<sup>3</sup> es COOH; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, NR<sup>5</sup>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y cada R<sup>4</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>7</sup>; cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>, y cada R<sup>5</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>; cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo, heterociclilo y halógeno, y dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>; y cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y halógeno, y cada R<sup>7</sup> no está sustituido.

40

45 Otra realización más comprende compuestos de fórmula (I) o (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-metil-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,0a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,0a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-4-carbamoil-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-4-hidroxi-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,5-diamino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-carboxipropioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-piperidinilcarboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-pirrolidinilcarboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-propioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 55 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 60 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-propioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 65 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-5-formilamino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 70 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(4-amino-pirrolidin-2-carboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 75 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-guanidino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-amino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilamino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etanosulfonyl)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etilamino)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-aminoetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-amino-5-hidroxi-pentanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(*N*-hidroxicarbamimidóil)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(*N*-(2,6-diaminohexanoiloxi)carbamidóil)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-bromo-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 55 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butirilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 60 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-bromo-propionilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 65 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-metoxi-acetilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 70 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[(tetrahidro-furan-2-carbonil)-amino]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 75 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-metoxi-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;



- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-fluoro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-fenilacetilamino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-oxo-propionilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-propionilamino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-cloro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(6-acetilamino-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-ciclopentil-ureido)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(1-metoxicarbonil-etil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;



- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(6-(4-acetilamino-bencenosulfonilamino)-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-cloro-4-fluorobencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2,2-dimetil-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[2-(4-fluorofenil)-1-metil-etilamino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-isopropilaminoacetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metiltetrahydro-furan-3-ilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metil-3-metilsulfanil-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-dietilamino-1-metil-butilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(1-Metilpirrolidin-2-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilciclopentilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-guanidinoacetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-piperidin-1-iletilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-imidazol-1-ilpropilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(ciclohexilmetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-pirrolidin-1-il-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[4-(4-fluorofenil)-piperazin-1-il]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-morpholin-4-il-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-dimetilamino-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-dietilamino-etil)-metilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)-propilamino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-morpholin-4-il-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,110b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-aminoacetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1S,-2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-dimetilamino-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-isopropoxi-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-metilamino-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dimetilamino-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[bis-(3-dimetilaminopropil)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-acetilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metilpirrolidin-3-ilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-aminoacetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(pirrolidin-2-carboniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-aminoacetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilamino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2,6-diaminohexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-3-(metoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;y

ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-3-((2-metil)etoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen lo siguiente:

- 5 (a) Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) y un excipiente, adyuvante o vehículo;
- (b) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) y un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- (c) La composición farmacéutica de (b), que además comprende un segundo agente terapéutico;
- 10 (d) La composición farmacéutica de (c) en donde el segundo agente terapéutico es un azol, un polieno, un inhibidor de nucleótido de purina o pirimidina, un derivado de neumocandina o equinocandina, un inhibidor del factor de elongación de proteínas, un inhibidor de quitina, un inhibidor de manano, un producto proteínico bactericida/inductor de permeabilidad (BPI) o un agente inmunomodulador;
- (e) La composición farmacéutica de (d), en donde el segundo agente terapéutico es itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B, flucitosina, anidulafungina, micafungina, o caspofungina;
- 15 (f) Una combinación farmacéutica que es (1) un compuesto de fórmula (I) o (Ia) y (2) un segundo agente terapéutico, en donde el compuesto de fórmula (I) y el segundo agente terapéutico se usa cada uno en una cantidad que hace a la combinación eficaz para tratar o prevenir infecciones fúngicas/bacterianas;
- (g) La combinación de (f) en donde el segundo agente terapéutico es un azol, un polieno, un inhibidor de nucleótido de purina o pirimidina, un derivado de neumocandina o equinocandina, un inhibidor del factor de elongación de proteínas, un inhibidor de quitina, un inhibidor de manano, un producto proteínico bactericida/inductor de permeabilidad (BPI) o un agente inmunomodulador;
- 20 (h) La combinación de (g), en donde el segundo agente terapéutico es itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B, flucitosina, anidulafungina, micafungina, o caspofungina;
- (i) Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para usar en un método de inhibición de la (1,3)-P-D-glucano sintasa en un sujeto que lo necesite;
- 25 (j) Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) para usar en un método de tratamiento o prevención de infecciones micóticas en un sujeto que lo necesite;
- (k) El compuesto para usar de (j), en donde el compuesto de fórmula (I) o (Ia), se administra en combinación, sea de forma secuencial o simultánea, con un segundo agente terapéutico eficaz contra infecciones fúngicas/bacterianas;
- 30 (l) El compuesto para usar de (k) en donde el segundo agente terapéutico es un azol, un polieno, un inhibidor de nucleótido de purina o pirimidina, un derivado de neumocandina o equinocandina, un inhibidor del factor de elongación de proteínas, un inhibidor de quitina, un inhibidor de manano, un producto proteínico bactericida/inductor de permeabilidad (BPI) o un agente inmunomodulador;
- 35 (m) El compuesto para usar de (1), en donde el segundo agente terapéutico es itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B, flucitosina, anidulafungina, micafungina, o caspofungina;
- (n) Una composición farmacéutica de (b), (c), (d) o (e) o la combinación de (f), (g) o (h) para usar en un método de inhibición de la (1,3)-β-D-glucano sintasa en un sujeto que lo necesite; y
- 40 (o) Una composición farmacéutica de (b), (c), (d) o (e) o la combinación de (f), (g) o (h) para usar en un método de tratamiento o prevención de infecciones micóticas en un sujeto que lo necesite.

Las realizaciones (b) a (o) listadas antes también pueden comprender/usar los compuestos de fórmula (I) o (Ia) sin referencia a las condiciones presentes en las mismas.

- 45 La presente invención también incluye un compuesto de la presente invención (i) para usar en, (ii) para usar como un medicamento para, o (iii) para usar en la preparación de un medicamento para: (a) inhibir la (1,3)-β-D-glucano sintasa en un sujeto que lo necesite, o (b) tratar o prevenir infecciones micóticas. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden usar opcionalmente en combinación, sea de forma secuencial o simultánea, con uno o más agentes terapéuticos eficaces contra infecciones fúngicas/bacterianas.

En las realizaciones del compuesto proporcionado antes, se debe entender que cada realización se puede combinar con una o más de otras realizaciones, en la medida que dicha combinación proporcione un compuesto estable y esté de acuerdo con la descripción de las realizaciones. Debe entenderse además que las realizaciones de las composiciones y los métodos proporcionados en (a) a (o) antes, se entiende que incluyen todas las realizaciones de los compuestos, incluyendo las realizaciones como resultado de combinaciones de las realizaciones del compuesto.

Además, se entiende que en la descripción de las realizaciones de los compuestos, como se ha expuesto antes, las sustituciones indicadas están incluidas solo en la medida en que los sustituyentes proporcionan compuestos estables de acuerdo con la definición. Por ejemplo, en realizaciones en las que  $R^6$  es OH,  $R^6$  no estará sustituido con ningún grupo  $R^7$ , pero en realizaciones en las que  $R^6$  es alquilo ( $C_1$ - $C_{12}$ ),  $R^6$  puede estar sustituido con 0, 1 o de 2 a 13 grupos  $R^7$  independientemente seleccionados.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(o) antes, y los usos expuestos en el párrafo precedente, en donde el compuesto de la presente invención usado en las mismas es un compuesto de una de las realizaciones o aspectos de los compuestos descritos antes. En todos estos experimentos así como en los descritos en lo sucesivo, el compuesto se puede usar opcionalmente en forma de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable cuando sea adecuado.

Los presentes compuestos (incluyendo formas de sales y/o hidratos farmacéuticamente aceptables) tienen o se espera que tengan actividades microbianas (p. ej., antifúngica) contra levaduras y hongos, incluyendo *Acremonium*, *Absidia* (p. ej., *Absidia corymbifera*), *Alternaria*, *Aspergillus* (p. ej., *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, y *Aspergillus versicolor*), *Bipolaris*, *Blastomyces* (p. ej., *Blastomyces dermatitidis*), *Blastoschizomyces* (p. ej., *Blastoschizomyces capitatus*), *Candida* (p. ej., *Candida albicans*, *Candida glabrata* (*Torulopsis glabrata*), *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida stellatoidea*, *Candida tropicalis*, *Candida utilis*, *Candida lipolytica*, *Candida famata* y *Candida rugosa*), *Cladosporium* (p. ej., *Cladosporium carrionii* y *Cladosporium trichloides*), *Coccidioides* (p. ej., *Coccidioides immitis*), *Cryptococcus* (p. ej., *Cryptococcus neoformans*), *Curvularia*, *Cunninghamella* (p. ej., *Cunninghamella elegans*), *Dermatophyte*, *Exophiala* (p. ej., *Exophiala dermatitidis* y *Exophiala spinifera*), *Epidermophyton* (p. ej., *Epidermophyton floccosum*), *Fonsecaea* (p. ej., *Fonsecaea pedrosoi*), *Fusarium* (p. ej., *Fusarium solani*), *Geotrichum* (p. ej., *Geotrichum candidum* y *Geotrichum clavatum*), *Histoplasma* (p. ej., *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*), *Malassezia* (p. ej., *Malassezia furfur*), *Microsporium* (p. ej., *Microsporium canis* y *Microsporium gypseum*), *Mucor*, *Paracoccidioides* (p. ej., *Paracoccidioides brasiliensis*), *Penicillium* (p. ej., *Penicillium marneffeii*), *Phialophora*, *Pityrosporum ovale*, *Pneumocystis* (p. ej., *Pneumocystis carinii*), *Pseudallescheria* (p. ej., *Pseudallescheria boydii*), *Rhizopus* (p. ej., *Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis* y *Rhizopus oryzae*), *Saccharomyces* (p. ej., *Saccharomyces cerevisiae*), *Scedosporium* (p. ej., *Scedosporium apiospermum*), *Scopulariopsis*, *Sporothrix* (p. ej., *Sporothrix schenckii*), *Trichoderma*, *Trichophyton* (p. ej., *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum*), y *Trichosporon* (p. ej., *Trichosporon asahii*, *Trichosporon beigelii* y *Trichosporon cutaneum*). Los presentes compuestos también se pueden usar para tratar infecciones causadas por protozoos tales como *Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Leishmania*, *Tripanosoma*, *Giardia* y *Trichomonas*. Los presentes compuestos no solo son útiles contra organismos que causan infecciones micóticas patógenas humanas, sino que también son útiles contra organismos que causan infecciones fúngicas superficiales tales como *Trichoderma* sp. y otras *Candida* spp. Los compuestos de la presente invención son particularmente eficaces contra *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, y *Trichophyton mentagrophytes*.

En vista de su actividad antifúngica, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o prevención de una variedad de infecciones micóticas superficiales, cutáneas, subcutáneas y sistémicas en la piel, ojos, pelo, uñas, mucosa oral, tracto gastrointestinal, bronquios, pulmón, endocardio, cerebro, meninges, órgano urinario, zona vaginal, cavidad oral, cavidad oftálmica, órganos sistémicos, riñón, bronquios, corazón, canal auditivo externo, hueso, cavidad nasal, cavidad paranasal, bazo, hígado, tejido hipodérmico, conducto linfático, tracto gastrointestinal, articulación, músculo, tendón, células plasmáticas intersticiales en pulmón, sangre, etc.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y tratar diferentes enfermedades infecciosas, tales como dermatofitosis (p. ej., tricofitosis, tiña o infecciones por tiña), pie de atleta, paroniquia, pitiriasis versicolor, eritrasma, intertrigo, dermatitis del pañal por hongos, vulvitis por candida, balanitis por candida, otitis externa, candidiasis (cutánea y mucocutánea), mucocandidiasis crónica (p. ej., afta y candidiasis vaginal), criptococosis, geotricosis, tricosporosis, aspergilosis, peniciliosis, fusariosis, cigomicosis, esporotricosis, cromomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, pseudallescheriosis, micetoma, queratitis micótica, otomicosis, neumocistosis y fungemia. Los presentes compuestos también se pueden usar como agentes profilácticos para prevenir infecciones fúngicas sistémicas y tópicas. El uso como agentes profilácticos puede ser adecuado, por ejemplo, como parte de un régimen de descontaminación intestinal selectivo en la prevención de la infección en pacientes inmunocomprometidos (p. ej., pacientes de SIDA, pacientes que reciben terapia para cáncer o pacientes de trasplantes). La prevención de crecimiento fúngico durante el tratamiento con antibióticos también puede ser deseable en algunos síndromes de enfermedad o estados iatrogénicos.

Los ejemplos de azoles que pueden usarse junto con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a fluconazol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol, ravuconazol, detoconazol, clotrimazol y posaconazol.



Los ejemplos de polienos que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a anfotericina B, nistatina, formas liposomales y lipídicas de los mismos tales como ABELCET, AMBISOME, y AMPHOCIL. Los ejemplos de inhibidores de nucleótidos de purina o pirimidina que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a flucitosina o polixinas tales como nikkomicinas, en particular nikkomicina Z o nikkomicina X. Otra clase de agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen inhibidores de quitina. Los ejemplos de inhibidores del factor de elongación que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a sordarin y sus análogos. Los ejemplos de derivados de pneumocandina o equinocandina que pueden usarse en combinación con la presente invención incluyen, pero no se limitan a cilofungina, anidulafungina, micafungina y caspofungina. Los ejemplos de inhibidores de manano que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos, incluyen pero no se limitan a predamicina. Los ejemplos de productos proteicos que inducen permeabilidad/bactericidas (BPI) que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen pero no se limitan a XMP.97 y XMP.127. Los ejemplos de inmunomoduladores que pueden usarse en combinación con los presentes compuestos incluyen, pero no se limitan a un interferón, (p. ej., IL-1, IL-2, IL-3 y IL-8), defensinas, tacrolimus y G-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos).

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>") se refiere a todos los isómeros de hexilo, alquilo y pentilo, así como a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C<sub>1,4</sub>" se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo cíclico de un alcano que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>3-C<sub>6</sub></sub>") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halógeno" (o "halogeno-") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (alternativamente, denominado fluoro, cloro, bromo y yodo).

El término "halogenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno (es decir, F, Cl, Br y/o I). Por lo tanto, por ejemplo, "halogenoalquilo C<sub>1-6</sub>" (o "halogenoalquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>") se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, lineal o ramificado como se ha definido anteriormente con uno o más sustituyentes halógeno. Los halogenoalquilos adecuados incluyen las series (CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>CF<sub>3</sub> (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.).

El término "sililalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de carbono se han sustituido por un átomo de silicio.

Como se usa en la presente memoria, el término "o", como se usa en la presente memoria, indica alternativas que, cuando sea adecuado, se pueden combinar; es decir, el término "o" incluye cada alternativa citada por separado así como su combinación.

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los sub-intervalos dentro de dicho intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" se pretende que incluya como aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contienen de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, etc.

Cualquiera de los diversos anillos cicloalquilo y heterocíclico/heteroarilo y sistemas de anillos definidos en la presente memoria pueden estar unidos al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo), con la condición de que se obtenga un compuesto estable. Los anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros, adecuados incluyen, pero no se limitan a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los heterociclicos de 3 a 6 miembros adecuados incluyen, pero no se limitan a azetidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, hexahidropirimidinilo, tiazinano, tiazepanilo, diázepanilo, diázepanilo, azepanilo, diazepanilo, tiadiazinanilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y dioxanilo.

Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar, y cuya estructura y propiedades permanecen o se puede hacer que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en la presente memoria (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto)

5 Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros, o como diastereoisómeros o enantiómeros individuales. A menos que se indique otra cosa, todas las formas isómeras de estos compuestos, tanto solos como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención, las formas tautómeras de los de los presentes compuestos según se representan.

10 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula (I) o en cualquier otra fórmula que represente y describa compuestos de la invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. También están permitidas combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

15 El término "sustituido" incluye mono y poli-sustitución por un sustituyente nombrado en la medida en que dicha sustitución sencilla o múltiple (incluyendo sustitución múltiple en el mismo sitio) esté químicamente permitida. A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución con un sustituyente nombrado está permitida en cualquier átomo en un anillo (p. ej., un arilo, un cicloalquilo, un heteroarilo o un heterociclo), con la condición de que dicha sustitución de anillo esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable.

Los compuestos de esta invención también son útiles para preparar y ejecutar ensayos de cribado de compuestos antifúngicos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes, que son excelentes herramientas de cribado para compuestos antifúngicos más poderosos.

20 Todos los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales o hidratos farmacéuticamente aceptables según sea adecuado. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que se acerca a la eficacia del compuesto original y que es adecuada para la administración a un paciente. Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido benzoico. Muchos de los compuestos de la invención llevan un resto ácido, en cuyo caso las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio o magnesio), y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso de estar presente un grupo alcohol o ácido (-COOH) se pueden usar ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.

30 El término "administración" y sus variantes (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al sujeto que necesita el tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o un profármaco del mismo en combinación con uno o más agentes activos distintos (p. ej., otros agentes antifúngicos/antibacterianos útiles para el tratamiento de infecciones fúngicas/bacterianas), por "administración" y sus variantes se entiende que incluyen el suministro simultáneo y secuencial del compuesto o profármaco y otros agentes.

35 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes especificados.

40 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El término "sujeto" (denominado alternativamente en la presente memoria "paciente") como se usa en la presente memoria se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto del tratamiento, observación o experimentación.

45 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en la presente memoria, significa la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro experto clínico. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para aliviar los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se va a prevenir o para reducir la probabilidad de la aparición. El término también incluye en la presente memoria, la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa y producir de esta forma la respuesta que se está buscando (es decir, una "cantidad eficaz para la inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir, el ingrediente activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo son a la forma de ácido o base libre del compuesto.

55 Con el propósito de inhibir la (1,3)- $\beta$ -D-glucano sintasa o prevenir o tratar la infección fúngica, los compuestos de la presente invención, opcionalmente en forma de una sal o un hidrato, se pueden administrar mediante cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Se pueden administrar por cualquiera de los medios convencionales disponibles para su uso junto con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Se pueden administrar solos, pero

típicamente se administran con un excipiente farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión), por inhalación (p. ej., pulverizador para inhalación nasal o bucal, aerosoles, a partir de un inhalador dosificador y un inhalador para polvo seco), mediante nebulizador, por vía ocular, tópica, transdérmica o rectal, en forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contenga una cantidad eficaz del compuesto y excipientes, adyuvantes y vehículos no tóxicos, convencionales, farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (p. ej., suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y se puede usar cualquiera de los medios habituales tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (p. ej., polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden usar excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, disgregantes y similares. Las composiciones parenterales se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y típicamente usan agua estéril como un excipiente y opcionalmente otros ingredientes tales como auxiliares de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la materia en los que el excipiente comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Se proporciona una descripción más detallada de los métodos adecuados para usar para preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención y de ingredientes adecuados para usar en dichas composiciones, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1995.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar por vía oral en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (p. ej., ser humano) por día en una sola dosis o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal por día, por vía oral, en una sola dosis o en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por día, por vía oral, en una sola dosis o en dosis divididas. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 mg del ingrediente activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el paciente que se va a tratar. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular, puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, gravedad de la afección particular y el hospedante sometido a terapia

La presente invención también incluye procedimientos para hacer compuestos de fórmula (I). Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos o modificaciones de los mismos, a partir de enfumafungina como material de partida. La enfumafungina es un producto natural producido a partir de una cepa de hongo de *Hormonema sp.* (depositada de acuerdo con el Tratado de Budapest en la Colección Americana de Cultivos Tipo y con número de registro asignado ATCC 74360) que se aisló de hojas vivas y de un arbusto no identificado recogido en Navalquejigo, provincia de Madrid, España, como se describe en la patente de Estados Unidos 5.756.472, cuyo contenido se incorpora en su totalidad por referencia.

#### 40 Esquemas generales

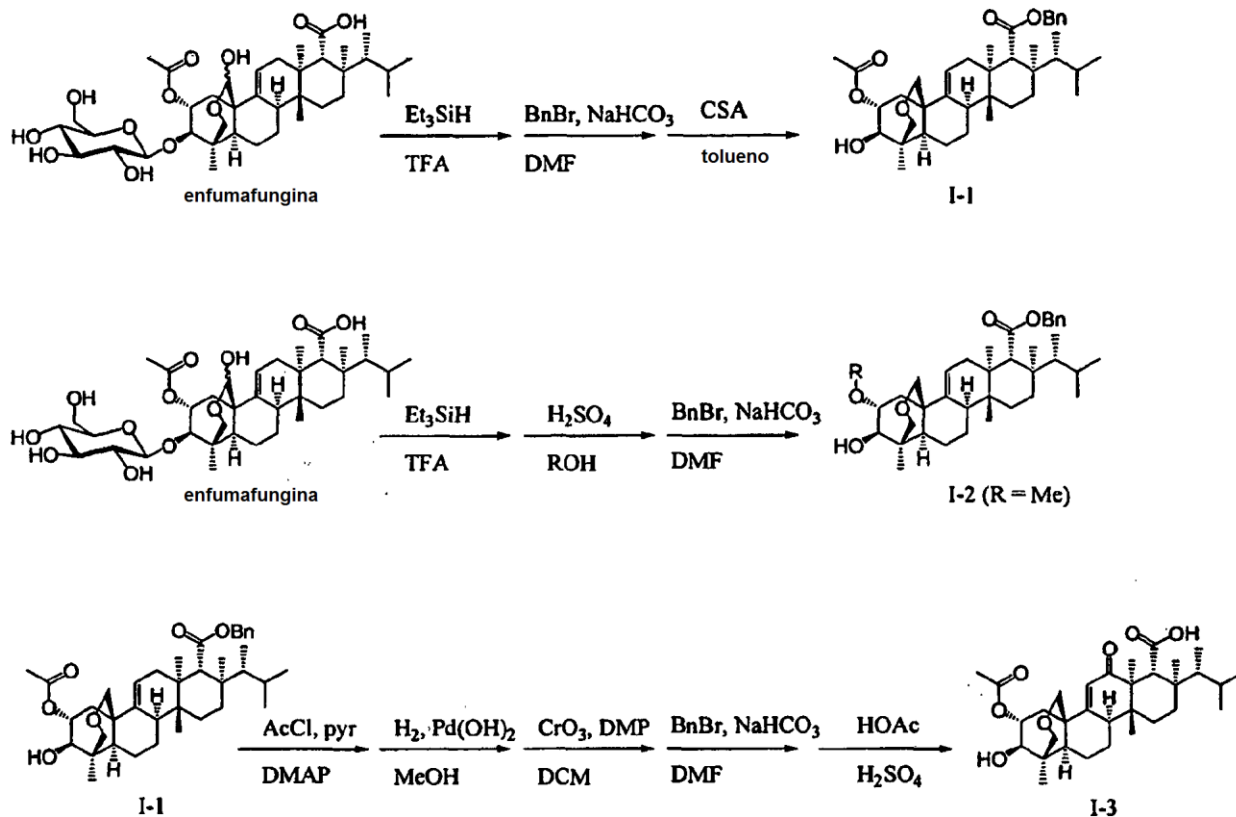
Se usaron tres compuestos intermedios clave en la preparación de los compuestos de la presente invención. El esquema A ilustra una preparación de I-1, I-2 y I-3.

El compuesto intermedio I-1 se preparó por reducción primero del grupo hidroxilo en C25 de la enfumafungina al grupo metileno por tratamiento de la enfumafungina con trietilsilano en condiciones ácidas. Después el grupo carboxilo en C18 se protegió por bencilación y el grupo 3-glucosa se hidrolizó en condiciones ácidas para proporcionar el compuesto I-1.

Se introdujo un grupo protector más fuerte en la posición 2, en concreto un metoxi en C2, por reducción primero de la enfumafungina como se ha descrito antes, metanolización de los restos acetato en C2 y glucosilo en C3 usando ácido sulfúrico y metanol y finalmente protección del carboxilo en C18 por bencilación para dar el compuesto I-2.

50 El compuesto intermedio I-3, que tiene un grupo ceto en C-12, se preparó a partir del compuesto I-1 por protección primero del hidroxilo en C3 en forma de un acetato, hidrogenolización del éster bencilico en C18, oxidación del metileno en C12 con trióxido de cromo y dimetilpirazol, re-protección del ácido carboxílico en C18 en forma de un éster de bencilo y finalmente asegurándose de que hay presente un grupo acetoxi en la posición 2 por tratamiento con ácidos sulfúrico y acético.

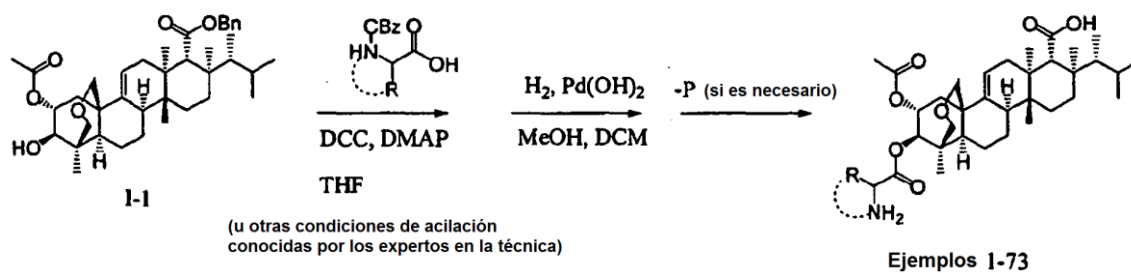
Esquema A



El grupo 3-hidroxi de I-1, I-2 o I-3 se puede acilar como se muestra a continuación en los esquemas B a F. Se puede usar cualquier agente de acilación y condiciones adecuadas y aplicarlos como conocen los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos se pretende que sean ilustrativos y no limitantes.

- 5 Se pueden llevar a cabo manipulaciones adicionales en los compuestos intermedios no descritas explícitamente a continuación, tal como oxidaciones, reducciones selectivas, alquilaciones, acilaciones, desprotecciones, guanidilaciones, cianaciones, transformaciones microbianas y sulfenilaciones, por ejemplo, para obtener una variedad de grupos éster funcionalizados en la posición 3 del núcleo de enfumafungina. Estas manipulaciones son realizadas fácilmente por el experto en la técnica.

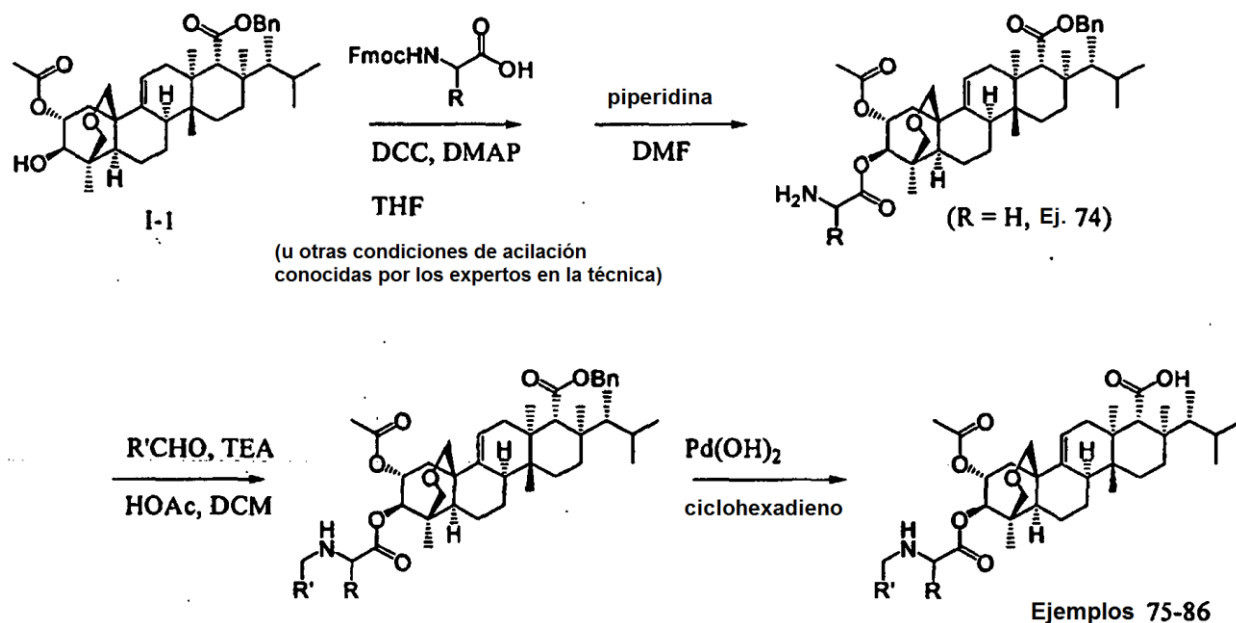
Esquema B



10

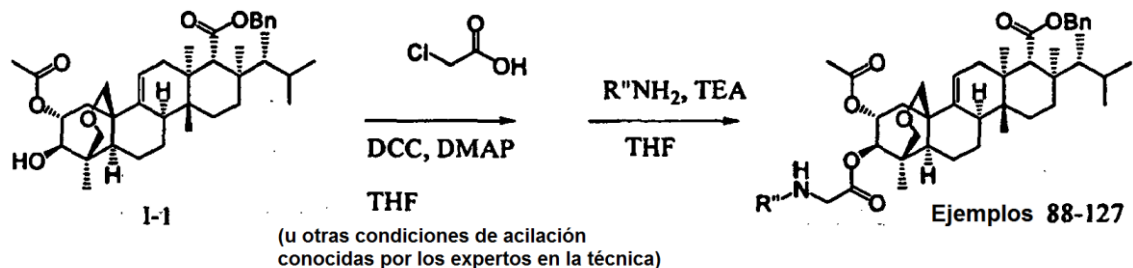
El grupo R y la amina pueden estar unidos en un anillo.

Esquema C



El grupo amino se puede alquilar por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

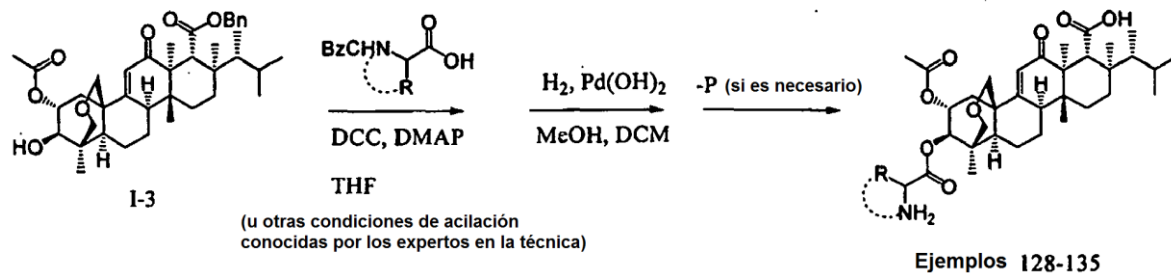
Esquema D



5

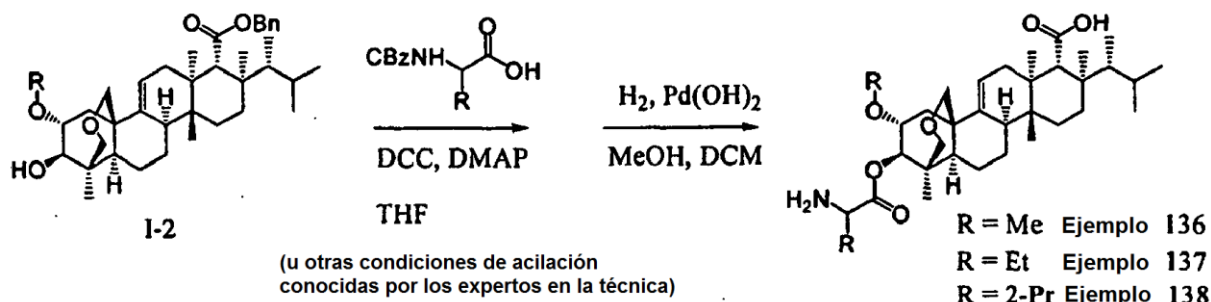
Los grupos amina se pueden introducir haciendo reaccionar una amina con un éster de cloroacetilo intermedio reactivo.

Esquema E



El grupo R y la amina pueden estar unidos en un anillo.

## Esquema F



El uso de alcoholes distintos del metanol en la preparación del compuesto I-2, permite la introducción de otros grupos alquilo en la posición 2 del núcleo de enfumafungina. Por ejemplo, R=etilo se obtiene usando etanol y R=2-propilo se obtiene usando isopropanol.

- 5 La actividad antifúngica de los presentes compuestos se puede demostrar mediante diferentes ensayos conocidos en la técnica, por ejemplo, por su actividad inhibidora de la síntesis de glucano ( $CI_{50}$ ), concentración mínima inhibidora (CMI-100) o inhibición prominente mínima (CMI-80) contra levaduras y concentración mínima efectiva (CME) contra mohos filamentosos y dermatofitos en un ensayo de microdilución en caldo, o actividad in vivo anti-*Candida* en un ratón (TOKA). Se encontró que los compuestos de la presente invención inhibían el crecimiento de
- 10 *Candida spp.* en el intervalo de < 0,03-32  $\mu\text{g/ml}$  o daban una CME contra *Aspergillus fumigatus* en el intervalo de < 0,03-32  $\mu\text{g/ml}$

## Inhibición de la glucano sintasa

15 La evaluación in vitro de la actividad inhibidora de la glucano sintasa de los compuestos se midió en un ensayo de polimerización en un formato de 96 pocillos. Cada pocillo contenía 100  $\mu\text{l}$  de  $^3\text{H}$ -UDPG 0,5 mM (6000 a 8000 dpm/nmol), HEPES 50 mM a pH 7,5 (Sigma), glicerol al 10% p/v (Sigma), albúmina de suero bovino 1,5 mg/ml (Sigma A 9647. Lote 44H0190), KF 25 mM (Fisher), EDTA 1 mM (Gibco ULTRAPURE), GTP- $\gamma$ -S 25  $\mu\text{M}$ , enzima suficiente para proporcionar de 3 a 6 nmoles de incorporación durante los 60 min de incubación a 22°C, y el compuesto de ensayo se añadió a los pocillos en diluciones seriadas de 3 veces en DMSO al 100% (1  $\mu\text{l/pocillo}$ ). La reacción se paró por la adición de 100  $\mu\text{l}$  de ácido tricloroacético al 20%. Las placas se enfriaron durante un mínimo

20 de 10 minutos y el glucano precipitado se recogió por filtración sobre placas GF/C (Packard Unifilter®-96), se lavó con 5 ciclos de agua (cada ciclo de aproximadamente 1 ml/pocillo) usando un recogedor Packard Filtermate. Se añadieron 40  $\mu\text{l/pocillo}$  de líquido de centelleo (Packard Ultima Gold TM-XR) y las placas selladas se contaron en un contador Wallac Beta en un modo de recuento superior con una eficacia de aproximadamente 40%.

25 Las soluciones madre se almacenaron en 10 mg/ml en DMSO a -20°C. Para cada nueva preparación enzimática, se realizó la valoración inicial empezando con 1 mg/ml, la cual se preparó haciendo una dilución de 10 veces en DMSO (de 5  $\mu\text{l}$  a 50  $\mu\text{l}$ ). Se pusieron 40  $\mu\text{l}$  de esta solución madre en la columna 12 de una placa de microvaloración de 96 pocillos de fondo redondo. Se añadieron 40  $\mu\text{l}$  de DMSO a las columnas 1 a 11 en la misma fila y después se llevaron a cabo diluciones seriadas de 3 veces, por transferencia de 20  $\mu\text{l}$  de la columna 12 a la columna 11 etc., con 4 mezclamientos antes de cada transferencia. No se transfirió compuesto de ensayo de la columna 2 a la columna 1.

30 Después se transfirieron partes alícuotas de 1  $\mu\text{l}$  de las 12 diluciones a las paredes laterales de una placa de 1,1 ml Bioblock (Fisherbrand) para crear dos filas.

Los resultados se representaron en tablas y se restó el fondo de placa convencional y el recuento neto se copió y pegó en un archivo Prism, usando concentraciones finales del compuesto en ng/ml. Se crearon gráficas con el software Prism usando el promedio de dos determinaciones y usando el programa de ajuste de curva Prism

35 (regresión no lineal de respuesta a la dosis sigmoideal).

Se realizaron análisis rutinarios con la glucano sintasa (GS) preparada a partir de *Candida albicans* MY 1055 mediante el siguiente procedimiento: se cultivó MY1055 en 10 litros de medio YPD (10 g de extracto de levadura, 20 g de triptona, 20 g de glucosa por litro) con agitación enérgica a 30°C, hasta la fase estacionaria temprana. Las células se recogieron por centrifugación, el sedimento se lavó y se congeló a -70°C hasta rotura. Los sedimentos

40 descongelados se agitaron con un volumen igual de tampón de rotura (HEPES 50 mM a pH 7, 4, glicerol al 10%, EDTA 1 mM, PMSF 1 mM, DTT 1 mM) y 4 veces su peso de perlas de vidrio de 0,5 mm lavadas con ácido durante 2 horas a 4°C. La extensión de la rotura se evaluó visualmente con aumento de 40. Para cepas de *C. parapsilosis*, la agitación se prolongó a 3 h para maximizar la rotura. Después de centrifugación a baja velocidad para retirar los restos celulares, el líquido sobrenadante se centrifugó a 100.000 x g durante 60 min para separar las membranas y los ribosomas de los componentes citoplasmáticos. Las membranas se lavaron además dos veces adicionales con

45 tampón de rotura usando las mismas condiciones de centrifugación y finalmente se suspendieron en tampón de rotura a 25 a 30 mg/ml de proteína (Biorad) para almacenamiento a -70°C. La extracción de la actividad de la GS de las membranas se realizó con una concentración de proteína de 5 mg/ml en tampón de extracción ( $\text{NaPO}_4$  50 mM a

pH 7,5, KCl 0,1 M, citrato Na 0,1 M, glicerol al 20%, GTP- $\gamma$ -S 5  $\mu$ M, DTT 1 mM, PMSF 1 mM, pepstatina 3  $\mu$ g/ml más W1 al 0,25% mezclando suavemente a 4 °C durante 60 minutos, seguido de centrifugación a 100.000 x g durante 60 min. Después de la centrifugación, el líquido sobrenadante transparente se retiró del sedimento que consistía en una capa dura normalmente con pequeñas cantidades de membranas gelatinosas no extraídas por encima de la misma.

La captura se inició inmediatamente mediante dilución 5 veces en tampón de captura (HEPES 50 mM a pH 7, 5, KF 10 mM, EDTA 1 mM, BSA 2 mg/ml) más UDPG 2,5 mM y GTP- $\gamma$ -S 10  $\mu$ M. Después de incubación a 25°C durante 60 a 90 minutos, se recogió el glucano mediante centrifugación a baja velocidad (3.000 x g, 10 min). El sedimento blando se lavó 3 veces con tampón de lavado (HEPES 50 mM, glicerol al 20%, EDTA 1 mM) más UDPG 2,5 mM y GTP- $\gamma$ -S 5  $\mu$ M, una vez sin UDPG y se suspendió en aproximadamente 5 volúmenes de tampón de extracción PE (HEPES 50 mM, glicerol al 30%, EDTA 1 mM, GTP- $\gamma$ -S 20  $\mu$ M, CHAPS al 0,4%, hemisuccinato de colesterol al 0,08%) usando un homogeneizador Dounce. La suspensión se congeló durante una noche a -70°C, y después se sedimentó a 100.000 x g durante 10 min.

#### Ensayo de susceptibilidad

A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se añadieron 100  $\mu$ l de medio de ensayo apropiado (ejemplo: RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 molar + glutamina 3 g/l sin carbonato sódico o RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 molar + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 3,2% o 2X RPMI-1640 que contenía MOPS 0,33 molar + glutamina 6 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 6,4% para las placas con una concentración final de suero al 50%).

El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO a una concentración de 10 mg/ml y se diluyó 1:78 en medio de ensayo apropiado sin DMSO o con DMSO al 1,92% o DMSO al 5,12%. Ejemplo: se añadieron 25  $\mu$ l de solución madre del compuesto de 10 mg/ml a 1925  $\mu$ l de RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 molar + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO a 1,92%. La concentración del compuesto de ensayo alcanzada era de 128  $\mu$ g/ml y la concentración de DMSO de 3,2%. Al primer pocillo de cada fila de la placa con medio de ensayo apropiado se añadieron 100  $\mu$ l de las soluciones madre del compuesto (128  $\mu$ g/ml). Los compuestos se diluyeron de forma seriada dos veces a través de la placa hasta la columna 11 (la columna 12 era el pocillo del control de crecimiento) y los últimos 100  $\mu$ l se descartaron dando concentraciones del compuesto de 64 a 0,06  $\mu$ g/ml. Para las placas con dermatofitos los últimos 100  $\mu$ l se pusieron en la primera fila de una segunda placa y se diluyó con factor dos dando concentraciones del compuesto de 64-0,00004  $\mu$ g/ml. La anfotericina B y la caspofungina, los compuestos control, se prepararon como una solución madre de 10 mg/ml en DMSO y se prepararon en una placa de microvaloración como se ha indicado anteriormente para los compuestos de ensayo.

#### Levaduras

En el ensayo de dilución en microcaldo para levaduras, se seleccionaron los microorganismos de *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* (MY2062) y *Saccharomyces cerevisiae* (MY2255) mediante siembra en estrías de un cultivo de levadura sobre agar dextrosa de Sabouraud (SDA) incubando durante 24-48 horas a 35-37°C, y después selección de 1 colonia característica y transferencia a una placa limpia e incubando en las mismas condiciones. A partir del recultivo, se seleccionaron de 3 a 5 colonias y se suspendieron en 5 ml de solución salina normal estéril (BBL) y se ajustó para que correspondiera a una turbidez de 0,5 del estándar de McFarland usando un medidor de turbidez Dade/Behring (DO preferida de 0,06 a 0,12). Esto dio como resultado una concentración de aproximadamente  $1-5 \times 10^6$  UFC/ml. Los inóculos se diluyeron posteriormente a 1:1000 en RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 molar + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 3,2%. Las placas de ensayo previamente valoradas con el compuesto de ensayo en RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 molar + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 3,2% se inocularon después con 100  $\mu$ l/pocillo de esta dilución de cultivo. Esto dio como resultado una concentración final de organismos de  $5 \times 10^2$  a  $2,5 \times 10^3$  UFC/ml y concentraciones finales del compuesto de 32 a 0,03  $\mu$ g/ml. Además, también se ensayó *C. albicans* (MY1055) con suero de ratón inactivado con calor (1 hora a 55°C), que se filtró dos veces usando el sistema de filtración de 0,22 micrómetros GP Express PLUS Millipore. Esta suspensión normalizada se diluyó a 1:1000 en suero de ratón. Las placas de ensayo previamente valoradas con el fármaco en 2xRPMI-1640 que contenía MOPS 0,33 molar + glutamina 6 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 6,4% se inocularon después con 100  $\mu$ l/pocillo de esta dilución de cultivo. Esto dio como resultado una concentración final de organismos de  $5 \times 10^2$  a  $2,5 \times 10^3$  UFC/ml y una concentración final de compuesto de 32 a 0,03  $\mu$ g/ml y suero de ratón al 50%. Las placas se incubaron a 35-37°C y las CMI se leyeron a las 24 horas para *Candida* y a las 48 horas para *Cryptococcus neoformans*.

#### Hongos filamentosos

En el ensayo de microdilución en caldo para los hongos filamentosos *Aspergillus fumigatus* (MF5668) y dermatofito *Trichophyton mentagrophytes* (MF7004), estos microorganismos se cultivaron en placas inclinadas de agar dextrosa de Sabouraud (SDA) a 35-37°C para *Aspergillus fumigatus* y a 30°C para *Trichophyton mentagrophytes* durante 7 días antes de usar. Los inóculos para hongos filamentosos se prepararon por adición de 5 ml de solución salina normal estéril a la placa inclinada seguido de raspado suave de la superficie de las placas inclinadas de las cepas cultivadas, con torunda de dacrón, suspendiendo las esporas (conidias) en solución salina. Después, cada

suspensión de esporas se transfirió a otro tubo y se ajustó para que correspondiera a una turbidez de 0,5 del estándar de McFarland usando el medidor de turbidez Dade/Behring (DO preferida de 0,06-0,09) para *A. fumigatus* y (DO preferida de 0,13-0,17) para dermatofito *T. mentagrophytes*. Esto daba como resultado una concentración de aproximadamente  $1-5 \times 10^6$  UFC/ml. Se llevó a cabo el recuento de esporas en cada suspensión de cultivo con un hemocitómetro para asegurar el inóculo correcto. Esta suspensión normalizada para *A. fumigatus* se diluyó a 1:500 en RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 M + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 3,2%. Esta suspensión normalizada para *T. mentagrophytes* se diluyó a 1:500 en RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 M + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico. Las placas de ensayo previamente valoradas con compuesto de ensayo en RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 M + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico con DMSO al 3,2% o RPMI-1640 que contenía MOPS 0,165 M + glutamina 3 g/l sin bicarbonato sódico, después se inocularon con 100  $\mu$ l/pocillo de esta dilución. Además, *A. fumigatus* (MF5668) también se ensayó con suero humano inactivado por calor que se filtró una vez usando el sistema de filtración de 0,22 micrómetros GP Express PLUS Millipore. Esta suspensión normalizada se diluyó a 1:500 en suero humano. Las placas de ensayo previamente valoradas con el compuesto de ensayo en 2xRPMI-1640 que contenía MOPS 0,33 molar + glutamina 6 g/l sin bicarbonato sódico, se inocularon después con 100  $\mu$ l/pocillo de esta dilución de cultivo. Las placas se incubaron a 35°C y las CIM se leyeron a las 48 h para *Aspergillus fumigatus*, y las placas se incubaron a 30°C y se leyeron las CIM a las 96 horas para el dermatofito *T. mentagrophytes*.

En el ensayo anterior, los recuentos de células viables se llevaron a cabo en muestras 0,5 del estándar McFarland para verificar las UFC/ml. Se hicieron diluciones seriadas (1:10) con 0,5 del estándar McFarland en solución salina. Se extendieron 100  $\mu$ l de cada dilución ( $10^4$ ,  $10^5$ ,  $10^6$ ) sobre placas de agar dextrosa de SABOURAUD (SDA) que después se incubaron durante 24 a 48 o 96 (dermatofitos) horas a 35°C o 30°C. Después de incubación, las colonias se contaron y se registraron. También se llevaron a cabo controles de crecimiento y esterilidad para cada organismo. La columna 12 era el control de crecimiento y no contiene compuesto de ensayo. La fila H no se inoculó con organismo o compuesto de ensayo y se usó como control de esterilidad para cada placa.

La concentración inhibidora mínima (CMI-100) para todos los compuestos de ensayo se determinó que era la concentración más baja de compuesto a la que no había crecimiento visible comparado con el control de crecimiento sin compuesto de ensayo. La inhibición prominente mínima (CMI-80) en el crecimiento, se indica como 80% de inhibición en el crecimiento comparado con el control de crecimiento sin compuesto de ensayo. Para *Aspergillus* y el dermatofito *T. mentagrophytes* la concentración efectiva mínima (CEM) se determinó como una morfología excelente de la hifa tanto macroscópica como microscópica.

#### Actividad Anti-*Candida* in vivo

Se induce una infección diseminada por *Candida* en ratones DBA/2 por inoculación i.v. de 0,2 ml de suspensión celular de levaduras que contiene  $3,0 \times 10^4$  UFC de *C. albicans* MY1055 en la vena lateral de la cola. La terapia se inicia en el plazo de 15 a 30 minutos después de la estimulación. Los ratones se tratan con compuesto de ensayo, bien (1) I.P., dos veces al día durante un total de 2 días, o (2) P.O., dos veces al día durante un total de 2 días. Para cada vía de administración y diluyente, se incluye un grupo de control de tratamiento simulado adecuado.

Se retiran los riñones de ratones sacrificados (4-5/grupo) 4 días después de la estimulación usando técnicas asépticas, se pesan y se ponen en bolsas WHIRL PAK estériles que contienen 5 ml de solución salina estéril. Los riñones se homogeneizan en las bolsas, se diluyen de forma seriada en solución salina y se cultivan partes alícuotas en placa de SD. Las placas se incuban a 35°C y se hace el recuento después de 30 a 48 horas de las UFC de *C. albicans*. Se comparan las medias de las UFC/g de parejas de riñones de grupos tratados con las medias de los controles con tratamiento simulado. El porcentaje de esterilización se indica por el número de ratones sin levadura detectable, donde el límite de detección, debido al esquema de dilución, es 50 células de levadura por pareja de riñones. Para los datos de ratones individuales donde no se recuperan levaduras detectables de la pareja de riñones, se introduce 9,8 en la fórmula de las hojas de cálculo de MICROSOFT EXCEL [ $\log_{10}$  (5 x recuento de la fila)/peso de pareja de riñones] de modo que los recuentos serían uno menos que el límite de detección (49 células por pareja de riñones).

La media de  $\log_{10}$  UFC de levaduras/g de parejas de riñones se comparan con los controles con tratamiento simulado usando la prueba t de Student (de dos colas, desapareado) en MICROSOFT EXCEL. Las comparaciones se consideran significativas con el nivel de  $p = 0,05$ . Se calcula el porcentaje de reducción medio en UFC/g de parejas de riñones para grupos tratados a los 4 días después de estimulación con respecto al control. Típicamente es evidente una tendencia lineal cuando tanto la dosis como las UFC se expresan en escala de  $\log_{10}$ . Posteriormente se usa la regresión inversa (2) para calcular los valores de  $DE_{90}$  y  $DE_{99}$ , definidos como las dosis (mg/kg) que reducían el número de UFC por órgano en 90 y 99%, respectivamente. -

Los compuestos de la presente invención en general tienen valores de  $CI_{50}$  de GS menores de 500 ng/ml y valores de CMI-100 contra uno o más organismos de  $<0,03-32 \mu\text{g/ml}$ ; sin embargo, algunos compuestos pueden tener una  $CI_{50}$  en el intervalo de aproximadamente 500 a más de 10.000 ng/ml. Los compuestos de la presente invención en general tienen CMI-80 en el intervalo de  $<0,03-32 \mu\text{g/ml}$  y CME de  $<0,03-32 \mu\text{g/ml}$ . Como para la actividad en la infección diseminada por *Candida*, los compuestos útiles disminuirán las UFC/g en riñones en más de 1 unidad



log<sub>10</sub> comparado con los controles con tratamiento simulado, y los compuestos que disminuyen las UFC/g en 2 unidades log<sub>10</sub> son especialmente útiles.

Los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no se deben considerar limitaciones en el alcance o espíritu de la invención.

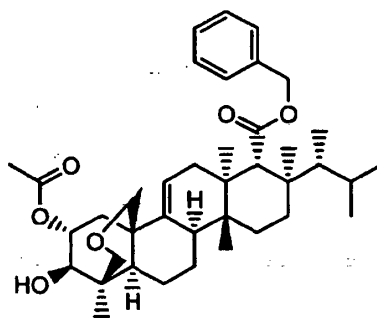
- 5 Abreviaturas
- AcCl Cloruro de acetilo
- Boc t-Butiloxicarbonilo
- Cbz Benciloxicarbonilo (también CBz)
- CDCl<sub>3</sub> Deutero-triclorometano
- 10 CH<sub>3</sub>CN Acetonitrilo
- DCC Diciclohexilcarbodiimida
- DCE Dicloroetano
- DCM Diclorometano
- DMAP 4-Dimetilaminopiridina
- 15 DMF Dimetilformamida
- Et Etilo
- EtOAc Acetato de etilo
- EtOH Etanol
- Gly Resto de glicina
- 20 Et<sub>3</sub>SiH Trietilsilano
- Fmoc Fluorenilmetiloxicarbonilo
- H<sub>2</sub> Hidrógeno o atmósfera de hidrógeno
- H<sub>2</sub>O Agua
- Hyp Resto de hidroxiprolina
- 25 HOAc Ácido acético
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Ácido sulfúrico
- HCl Ácido clorhídrico
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Carbonato potásico
- Lys Resto de lisina
- 30 Me Metilo
- MeOH Metanol
- NaCl Cloruro sódico
- NaHCO<sub>3</sub> Bicarbonato sódico
- NH<sub>4</sub>Cl Cloruro amónico
- 35 NH<sub>4</sub>OH Hidróxido amónico
- Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Sulfato sódico
- PdOH Hidróxido de paladio

t.a.	Temperatura ambiente, aproximadamente 25°C
SiO <sub>2</sub>	Sílice
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
5	THF Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
Val	Resto de valina

### EJEMPLOS

Compuestos intermedios

- 10 Compuesto intermedio 1: (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-2-hidroxi-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo

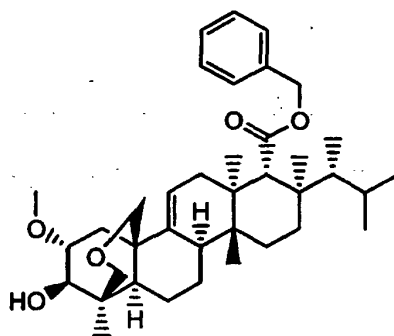


- 15 Se cargó un matraz con enfumafungina (16 g, 22,5 mmol) y Et<sub>3</sub>SiH (120 ml), y la mezcla se agitó hasta que se produjo la disolución completa. Se añadió TFA (180 ml) y la solución se agitó a T.a. durante 10 min. Se añadió tolueno (150 ml) y los disolventes se evaporaron para dejar un sólido que se usó directamente.

- 20 Una solución del sólido (22,5 mmol) en DMF (200 ml) se trató con bromuro de bencilo (16 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (28 g). La mezcla se calentó a 70°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y después se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con DCM, tolueno y MeOH. La solución resultante se concentró hasta un residuo aceitoso, que se purificó por cromatografía ultrarrápida, DCM al 100% a DCM:MeOH 92:8) para dar el éster de bencilo en forma de un polvo blanco.

- 25 Se añadió ácido canforsulfónico (4,2 g) a una solución del polvo blanco (11 mmol) en tolueno (500 ml) y la mezcla se calentó a 70°C durante aproximadamente 1 h. La reacción se enfrió a t.a. y se añadió piridina (20 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM al 100% seguido de DCM:MeOH 98:2, seguido de DCM:MeOH 95:5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,2 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 0,71-0,74 (m, 6H), 0,78 (d, J=6,83 Hz, 3H), 0,80-0,84 (m, 6H), 1,15 (s, 3H), 1,16-1,21 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,25-1,29 (m, 1H), 1,33-1,63 (m, 7H), 1,70-1,82 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 3,32 (d, J=4,69 Hz, 1H), 3,34 (s ancho, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,81 (d, J=11,91 Hz, 1H), 4,96 (d, J=12,25 Hz, 1H), 5,12 (d, J=12,25 Hz, 1H), 5,39 (d, J=5,81 Hz, 1H), 5,66-5,74 (m, 1H), y 7,35 (s, 5H).

- 30 Compuesto intermedio 2: (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-2-(hidroxil)-3-(metoxi)-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo



Se añadió Et<sub>3</sub>SiH (202,2 ml, 1269,5 mmol) en una porción, a una suspensión de enfumafungina (90,0 g, 126,9 mmol) en 846 ml de tolueno con agitación mecánica a t.a. Después se añadió gota a gota TFA (202,4 ml, 2627,8 mmol) a una velocidad rápida. Una vez completada la adición de TFA, la solución de color ámbar resultante se dejó agitar a t.a. durante 2,5 h. La solución de TFA/tolueno después se concentró hasta sequedad. Se añadió tolueno (300-500 ml) nuevo y la mezcla se concentró otra vez hasta sequedad. El procedimiento de extracción con tolueno es repitió dos veces más. El sólido bruto después se secó durante la noche en una línea de alto vacío para dar 120 g de un sólido marrón-púrpura. Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

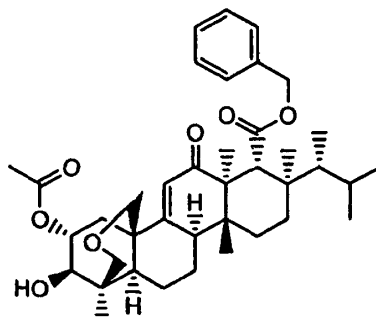
Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (31,2 ml, 585,3 mmol) a una velocidad rápida a una solución del sólido marrón-púrpura (120 g de material bruto, -126,9 mmol) en MeOH (1,27 litros) con agitación mecánica. Una vez completada la adición, la solución resultante se calentó a 65°C y se dejó agitar durante 4,5 h. Durante el transcurso de la reacción, precipitó un sólido blanco. La reacción se enfrió a t.a. y el sólido blanco se aisló por filtración. Después el sólido se lavó con MeOH (2x200 ml) y CH<sub>3</sub>CN (2x200 ml). Después de secado, se recuperaron 47,91 g de un sólido blanco.

Se aisló material adicional del filtrado inicial y posteriores lavados como sigue. El volumen total de líquido se redujo a una tercera parte del volumen original por evaporación a vacío. Se añadió un exceso de H<sub>2</sub>O y precipitó un sólido blanco-púrpura. El sólido se filtró, se lavó con MeOH:H<sub>2</sub>O 3:7 (2x100 ml) y CH<sub>3</sub>CN (2x100 ml) y se secó para dar 7,30 g adicionales de producto en forma de un sólido blanco marronoso. El rendimiento combinado de producto era 55,21 g (86,5%).

Este producto (55,21 g, 109,8 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (147,5 g, 1756,8 mmol) y bromuro de bencilo (65,29 ml, 549,0 mmol) se combinaron en 550 ml de DMF con agitación mecánica. La mezcla se calentó a 65°C y se dejó agitar durante 4,5 h. La DMF se separó a vacío, y el material bruto resultante se disolvió en 1 litro de H<sub>2</sub>O:MeOH 3:2. La mezcla se agitó enérgicamente durante 2-3 horas. Durante este tiempo, se formó un sólido blanco marronoso. El precipitado se filtró y se lavó con H<sub>2</sub>O/MeOH 3:2 (2x250 ml). Después el sólido se aclaró con heptano y se dejó aspirar el aire para secado inicial. El sólido blanco recuperado después se transfirió a una placa de recristalización y se puso en un horno de vacío a 30°C durante 4 h para dar 52,2 g de sólido blanco.

Se aisló material adicional de los filtrados de H<sub>2</sub>O/MeOH y heptano como sigue. Las soluciones combinadas se extrajeron con EtOAc. Los lavados de EtOAc combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad. El material resultante se purificó por cromatografía de SiO<sub>2</sub> (EtOAc:DCM 3:7) para dar 5,42 g adicionales de producto en forma de un sólido blanco. El rendimiento combinado total del compuesto intermedio 2 era 57,6 g (88,5%).

Compuesto intermedio 3: (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-2-(hidroxil)-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo



Etapa 1: (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,11*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo

Se añadieron piridina (5 ml), AcCl (2,1 ml) y DMAP (200 mg) a una solución agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-2-hidroxi-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo (compuesto intermedio 1, 2,2 g, 3,5 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante aproximadamente 2 h. Se añadió DCM (200 ml), y la solución orgánica se lavó con HCl acuoso (1,0 N), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró, y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice: heptano:EtOAc 80:20) para dar el (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo (2,0 g).

Etapa 2: ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2,3-Bis(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

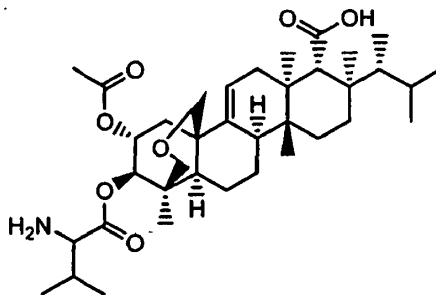
El producto de la etapa 1 (2,0 g) se disolvió en MeOH (120 ml), y se añadió PdOH (700 mg). Se aseguró una atmósfera de H<sub>2</sub> (balón), y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante aproximadamente 1 h. El catalizador de paladio se separó por filtración y el disolvente se evaporó para dejar el ácido carboxílico (1,7 g).

Etapa 3: (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-2-(hidroxil)-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo

El producto de la etapa 2 (1,7 g) se añadió a un matraz de fondo redondo enfriado (-20°C) que contenía trióxido de cromo (12 g) y dimetilpirazol (11,4 g) en DCM (400 ml). La solución de la reacción se agitó durante 16 h y se dejó calentar a t.a. La reacción se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se diluyó mediante DCM (400 ml) adicional y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se lavó con DCM y EtOAc adicionales. Todas las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de concentrarlas. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano:EtOAc 80:20). El material purificado se disolvió en DCM y se lavó con HCl acuoso (solución al 10%) y solución saturada de NaCl antes de secarlo sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrarlo. El material purificado (820 mg) se disolvió en DMF (70 ml) con bromuro de bencilo (1,7 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (2,3 g). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h y se consideró completa por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y dos veces con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al 10% antes de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice: heptano:EtOAc 88:12) para dar el material purificado (560 mg). El material purificado se disolvió en MeOH (50 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112 mg). La solución de la reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se consideró completa por TLC. Se añadió EtOAc a la solución de la reacción y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y solución saturada de NaCl antes de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar. El material resultante (450 mg) se disolvió en HOAc (27 ml) y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (270 µl). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h y se consideró completa por análisis de TLC. Se añadieron H<sub>2</sub>O (1 ml) y EtOAc a la solución de la reacción. La fase orgánica se lavó con cuidado (agitación en matraz Erlenmeyer) con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de NaCl antes de secar sobre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc 86:14) para dar el compuesto del título (300 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 0,70 (d, J=7,14 Hz, 3H), 0,73 (d, J=6,70 Hz, 3H), 0,78-0,82 (m, 6H), 0,85 (s, 3H), 0,85-0,91 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,20-1,41 (m, 3H), 1,43-1,72 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,38 (dd, J=13,38, 7,11 Hz, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,87 (d, J=12,03 Hz, 1H), 5,00 (d, J=12,31 Hz, 1H), 5,26 (d, J=12,25 Hz, 1H), 5,69-5,78 (m, 1H), 5,79 (d, J=2,58 Hz, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), y 7,45-7,51 (m, 2H).

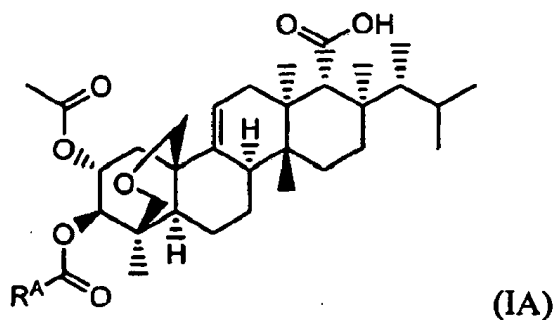
## EJEMPLOS

Ejemplo 1: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-metil-butiriloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico


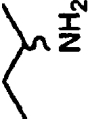
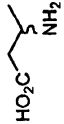




Se cargó un matraz con el compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,08 mmol), Cbz-Val-OH (0,32 mmol), DMAP (0,64 mmol), y DCC (0,64 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro ACRODISC y el filtrado se

- concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (de MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 a MeOH al 100%). El producto deseado se disolvió en MeOH (2 ml) con dos gotas de DCM añadidas para ayudar a la disolución. Se añadió PdOH (60 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (8 mg). Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>7</sub>: 629. Observado: 630 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,73 (s, 3H) 0,76-0,79 (m, 3H) 0,78-0,81 (m, 3H) 0,87 (d, J=6,70 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,04 (d, J=6,98 Hz, 3H) 1,08 (d, J=6,92 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,36-1,66 (m, 4H) 1,74-1,89 (m, 3H) 1,92-2,02 (m, 3H) 2,06-2,23 (m, 4H) 2,26-2,36 (m, 1H) 2,46-2,58 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,41-3,57 (m, 4H) 3,50 (s, 4H) 3,69 (d, J=12,25 Hz, 1H) 4,09 (d, J=3,79 Hz, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,80-5,95 (m, 1H).
- 5
- 10 De una forma similar a la descrita para el ejemplo 1, a partir del compuesto intermedio 1 y el aminoácido protegido con benciloxycarbonilo adecuado, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (IA), donde el grupo R<sup>A</sup> está conectado al resto de la molécula por el enlace más a la derecha mostrado en el grupo R<sup>A</sup>:

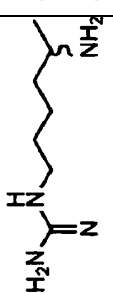
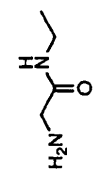
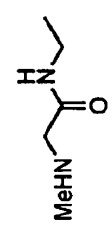


Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>A</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
2	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>34</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>7</sub> : 587. Observado: 588 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69-0,73 (s, 3H) 0,78 (d, 3H) 0,76-0,78 (s, 3H) 0,86 (d, 3H) 0,91 (d, 3H) 1,17-1,20 (s, 3H) 1,21-1,24 (s, 3H) 1,24-1,33 (m, 4H) 1,38-1,67 (m, 6H) 1,72-1,89 (m, 4H) 1,93-1,96 (s, 3H) 1,98-1,98 (s, 3H) 2,08-2,26 (m, 2H) 2,40-2,51 (m, 1H) 2,85-2,86 (s, 1H) 3,42-3,57 (m, 3H) 3,62-3,83 (m, 3H) 5,52 (d, 1H) 5,81-5,92 (m, 1H)
3	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-4-carbamoil-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 658. Observado: 659 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,35-1,68 (m, J=66,80 Hz, 10 H) 1,71-1,89 (m, 6H) 1,96 (s, 5H) 2,05-2,27 (m, 5H) 2,38-2,53 (m, 3H) 3,41-3,57 (m, 1H) 3,62-3,77 (m, 2H) 4,94-5,04 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,78-6,01 (m, 1H)
4	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>58</sub> NO <sub>7</sub> : 629. Observado: 630 (M+H) <sup>+</sup> .	0,68-0,73 (m, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,70 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,70 Hz, 3H) 1,19 (s, 1H) 1,23 (s, 3H) 1,33-1,68 (m, 13 H) 1,67-1,89 (m, 7 H) 1,90-2,03 (m, 6H) 2,06-2,34 (m, 3H) 2,40-2,58 (m, 2H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,60 (m, 1H) 3,61-3,75 (m, 1H) 4,93-5,05 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,77-6,05 (m, 1H)
5	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>38</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 658. Observado: 659 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,86 (d, 3H) 0,91 (d, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,25 (m, 3H) 1,39-1,64 (m, 9 H) 1,63-1,89 (m, 7 H) 1,89-2,01 (m, 6H) 2,05-2,30 (m, 3H) 2,35-2,55 (m, 2H) 2,86 (s, 1H) 2,94 (s, 2H) 3,42-3,58 (m, 4H) 3,62-3,74 (m, 2H) 4,90-5,04 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,81 5,98 (m, 1H)
6	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-4-hidroxi-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>35</sub> H <sub>56</sub> NO <sub>8</sub> : 617. Observado: 618 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,35-1,67 (m, 7 H) 1,72-1,88 (m, 5H) 1,90-2,04 (m, 5H) 2,05-2,26 (m, 2H) 2,36-2,57 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,42-3,60 (m, 5H) 3,61-3,77 (m, 2H) 3,84-3,93 (m, 1H) 3,98-4,08 (m, 1H) 4,92-5,06 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,80-5,99 (m, 1H)

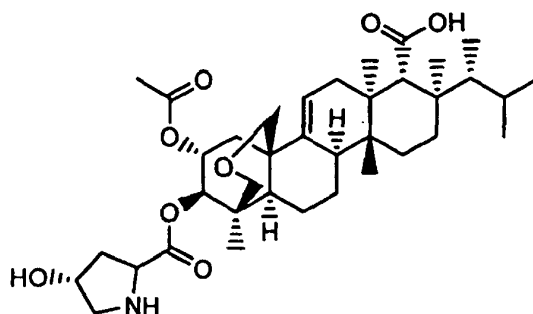
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>A</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
7	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,5-diamino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 644. Observado: 645 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,86 (d, 3H) 0,91 (d, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,52 (s, 8 H) 1,72-1,91 (m, 6H) 1,91-2,03 (m, 5H) 2,03-2,29 (m, 4H) 2,33-2,52 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,94-3,08 (m, 2H) 3,44-3,59 (m, 5H) 3,64-3,76 (m, 1H) 3,83-3,94 (m, 1H) 4,95-5,07 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,81-6,05 (m, 1H)
8	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>36</sub> H <sub>57</sub> NO <sub>7</sub> : 615. Observado: 616 (M+H) <sup>+</sup> .	0,68-0,75 (m, J=5,00 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,76 Hz, 3H) 0,99-1,08 (m, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,45 (m, 3H) 1,55-1,78 (m, 5H) 1,77-1,93 (m, 5H) 1,92-2,02 (m, 4H) 2,02-2,27 (m, 2H) 2,38-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,39-3,57 (m, 5H) 3,62-3,75 (m, 1H) 5,04 (d, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,81-6,00 (m, 1H)
9	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-carboxipropionyoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>36</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>9</sub> : 645. Observado: 668 (M+Na) <sup>+</sup> .	0,77 (s, 6H) 0,79 (s, 3H) 0,86 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,59 Hz, 3H) 1,20 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,38-1,68 (m, 5H) 1,72-1,85 (m, 8 H) 1,96-2,03 (m, 5H) 2,06-2,19 (m, 1H) 2,22 (s, 1H) 2,55-2,69 (m, 1H) 2,79-2,87 (m, 1H) 3,40-3,59 (m, 4H) 3,63-3,79 (m, 1H) 4,95-5,07 (m, 1H) 5,50 (s, 1H) 5,79-5,99 (m, 1H)
10	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-piperidinilcarboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>38</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>7</sub> : 641. Observado: 642 (M+H) <sup>+</sup> .	0,75 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,90 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,94 (d, J=6,84 Hz, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 1,27-1,39 (m, 3H) 1,44-1,75 (m, 9 H) 1,75-1,97 (m, 7 H) 1,98 (s, 3H) 2,10-2,32 (m, 4H) 2,42-2,59 (m, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,00-3,14 (m, 1H) 3,42-3,59 (m, 5H) 3,65-3,79 (m, 1H) 4,05-4,18 (m, 1H) 5,00-5,13 (m, 1H) 5,55 (s, 1H) 5,86-6,07 (m, 1H)
11	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-pirrolidinilcarboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>57</sub> NO <sub>7</sub> : 627. Observado: 628 (M+H) <sup>+</sup> .	0,68 (s, 3H) 0,74-0,82 (m, 6H) 0,86 (d, 3H) 0,92 (d, 3H) 1,20 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26-1,66 (m, 7 H) 1,67-1,91 (m, 7 H) 1,96 (s, 3H) 2,09-2,27 (m, 3H) 2,37-2,49 (m, 1H) 2,84 (s, 1H) 2,86-2,95 (m, 2H) 3,00-3,12 (m, 1H) 3,41-3,56 (m, 4H) 3,64-3,73 (m, 1H) 3,74-3,84 (m, 1H) 4,86-4,98 (m, 1H) 5,34-5,63 (m, 1H) 5,68-6,07 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>A</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
12	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-propioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>35</sub> H <sub>55</sub> NO <sub>7</sub> : 601. Observado: 602 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,57 (s, 7 H) 1,66-1,91 (m, 6H) 1,90-2,03 (m, 5H) 2,05-2,26 (m, 2H) 2,33-2,53 (m, 1H) 2,69-2,84 (m, 2H) 2,86 (s, 1H) 3,11-3,27 (m, 2H) 3,38-3,59 (m, 4H) 3,69 (d, 1H) 4,89-4,96 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,80-5,94 (m, 1H)
13	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-butiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>36</sub> H <sub>57</sub> NO <sub>7</sub> : 615. Observado: 616 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69-0,74 (m, J=2,14 Hz, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,90 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,94 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 1,27-1,32 (m, 3H) 1,37 (d, J=6,65 Hz, 3H) 1,42-1,69 (m, 7 H) 1,73-1,93 (m, 6H) 1,99 (s, 3H) 2,07-2,26 (m, J=41,44 Hz, 2H) 2,40-2,56 (m, 1H) 2,66-2,82 (m, 2H) 2,89 (s, 1H) 3,43-3,62 (m, 3H) 3,61-3,75 (m, 2H) 4,93-5,01 (m, 1H) 5,54 (s, 1H) 5,81-5,98 (m, 1H)
14	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 9R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-propioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>36</sub> H <sub>57</sub> NO <sub>7</sub> : 615. Observado: 616 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70 (s, 3H) 0,80 (s, 3H) 0,90 (d, J=6,71 Hz, 3H) 0,94 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,26 (s, 3H) 1,27-1,33 (m, 3H) 1,40-1,70 (m, J=69,09 Hz, 8 H) 1,73-1,88 (m, 5H) 1,97 (s, 3H) 2,10-2,29 (m, J=35,28 Hz, 3H) 2,40-2,60 (m, 3 2,89 (s, 1H) 2,96-3,05 (m, 1H) 3,41-3,61 (m, 4H) 3,70 (d, J=12,02 Hz, 1H) 4,89-4,96 (m, 1H) 5,54 (d, J=5,86 Hz, 2H) 5,81-6,02 (m, 1H)
15	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-5-formilamino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>39</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 686. Observado: 687 (M+H) <sup>+</sup> .	0,75 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, 3H) 0,93 (d, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,23-1,28 (m, 3H) 1,40-1,59 (m, 7 H) 1,62-1,83 (m, 9 H) 1,85-1,99 (m, 6H) 2,02-2,28 (m, 3H) 2,40-2,51 (m, 2H) 2,89 (s, 1H) 2,98 (s, 2H) 3,40-3,56 (m, 4H) 3,60-3,70 (m, 2H) 4,92-5,05 (m, 1H) 5,50 (s, 1H) 5,80-5,96 (m, 1H), 8,23 (s, 1H).
16	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(4-amino-pirrolidin-2-carboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 642. Observado: 643 (M+H) <sup>+</sup> .	0,73-0,81 (m, J=7,71, 7,71 Hz, 6H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26-1,62 (m, 8 H) 1,62-1,89 (m, 9 H) 1,99 (s, 3H) 2,08-2,33 (m, 3H) 2,36-2,52 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,42-3,61 (m, 4H) 3,63-3,82 (m, 2H) 4,12 (s, 1H) 4,49-4,63 (m, 1H) 5,03 (d, J=9,08 Hz, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,76-6,00 (m, 1H)



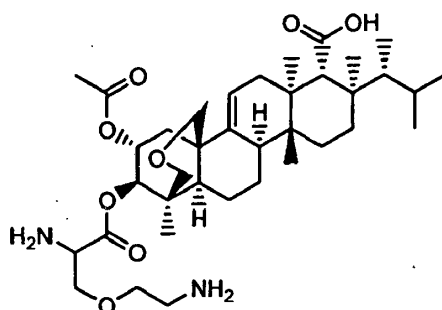
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>A</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
17	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-guanidino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>38</sub> H <sub>62</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> : 686. Observado: 687 (M+H) <sup>+</sup> .	0,77 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,39-1,67 (m, 8 H) 1,69-1,90 (m, 7 H) 1,99 (s, 6H) 2,07-2,29 (m, 3H) 2,36-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,50 (s, 4H) 3,66 (s, 1H) 4,06-4,24 (m, 1H) 5,02 (d, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,81-6,01 (m, 1H)
18	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-amino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;		Calculado para C <sub>36</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 644. Observado: 645 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69 (s, 3H) 0,75-0,82 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,74 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,37 (m, 3H) 1,37-1,69 (m, 6H) 1,71-1,90 (m, 3H) 1,92-1,97 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,09-2,27 (m, 2H) 2,37-2,48 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,56 (m, 3H) 3,67 (d, J=11,96 Hz, 1H) 3,73 (s, 2H) 3,95-4,10 (m, 2H) 4,90 (d, J=9,22 Hz, 1H) 5,51 (d, J=6,10 Hz, 1H) 5,81-5,95 (m, 1H)
19	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilamino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 658. Observado: 659 (M+H) <sup>+</sup> .	0,74-0,81 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,37 (m, 3H) 1,37-1,69 (m, 6H) 1,71-1,89 (m, 3H) 1,93-1,97 (m, 1H) 1,98 (s, 3H) 2,08-2,27 (m, 2H) 2,40-2,47 (m, 1H) 2,49 (s, 3H) 2,85 (s, 1H) 3,43 (s, 2H) 3,44-3,57 (m, 3H) 3,67 (d, J=11,91 Hz, 1H) 3,99 (s, 2H) 4,90 (d, J=9,13 Hz, 1H) 5,43-5,58 (m, 1H) 5,76-5,95 (m, 1H)

Ejemplo 20: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



5 Se cargó un matraz con el compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,08 mmol), Cbz-(Boc-O) Hyp-OH (0,32 mmol), DMAP (0,64 mmol), y DCC (0,64 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un ACRODISC, y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (de MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 a MeOH al 100%). El producto se disolvió en MeOH (2 ml) con dos gotas de DCM añadidas para ayudar a la disolución. Se añadió PdOH  
 10 (60 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. Después el concentrado se disolvió en TFA:DCM 1:1 (6 ml) y se agitó a t.a. durante 30 min y se consideró completa por análisis por TLC. La solución de la reacción se concentró para dar el compuesto del título (32 mg). Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>8</sub>: 643. Observado: 644 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,75-0,79 (m, 3H) 0,79-0,82 (m, 3H) 0,87 (d, 3H) 0,92 (d, 3H) 1,17-1,20 (m, 3H) 1,21-1,23 (m, 3H) 1,36-1,69 (m, 8 H) 1,72-1,90 (m, 7 H) 1,91-2,04 (m, 4H) 2,04-2,28 (m, 3H) 2,40-2,56 (m, 2H) 2,78-2,89 (m, 1H) 3,25-3,37 (m, 2H) 3,42-3,60 (m, 4H) 3,66 (d, 1H) 4,61 (s, 1H) 4,97-5,08 (m, 1H) 5,53 (s, 1H) 5,78-6,04 (m, 1H).

Ejemplo 21: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etoxi)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico  
 20



Etapa 1: ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-propiónico

Se añadieron ácido (S)-2-amino-3-(2-amino-etoxi)-propiónico (200 mg) y anhídrido de Boc (661 mg) a una mezcla de dioxano:H<sub>2</sub>O:NaOH 1 N (1:1:1, 3 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h. Se añadió solución de NaOH adicional (NaOH 2 N; 200 µl), y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se consideró completa por análisis de TLC, y el contenido de la reacción se concentró hasta un volumen total de 1 ml. Se añadieron varias gotas de solución acuosa de NaHSO<sub>4</sub> al 10% para obtener un pH de 2 y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM:MeOH 95:5) para dar el producto del título (142 mg). Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 348. Observado: 371 (M+Na)<sup>+</sup>.  
 25  
 30

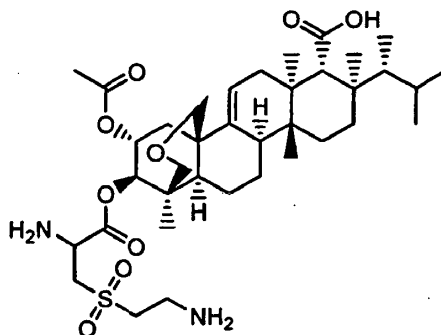
Etapa 2: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etoxi)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

El compuesto del título (10 mg) se obtuvo como se describe en el ejemplo 20, usando el compuesto intermedio 1 (40 mg, 0,065 mmol) y ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-propiónico (0,258 mmol), DMAP (0,161 mmol) y DCC (0,258 mmol) en THF (4 ml), y se obtuvo el compuesto del título (10 mg). Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 660. Observado: 661 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,63 (d, J=10,79 Hz, 3H) 0,67-0,73 (m, 6H) 0,78 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,14 (s, 3H) 1,16-1,27 (m, 3H) 1,28-1,64 (m, 6H) 1,64-1,83 (m, 3H) 1,84-1,88 (m, 1H) 1,90 (s, 3H) 2,02-2,17 (m, 2H) 2,28-2,45 (m, 1H) 2,78 (s, 1H)

2,97-3,16 (m, 2H) 3,34-3,51 (m, 2H) 3,53-3,77 (m, 3H) 3,82-3,93 (m, 2H) 3,95-4,05 (m, 1H) 4,25-4,40 (m, 1H) 4,92 (dd, J=16,94,9,13 Hz, 1H) 5,43 (d, J=4,59 Hz, 1H) 5,74-5,91 (m, 1H).

Ejemplo 22: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etanosulfonil)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

5



El ácido (*R*)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2-terc-butoxicarbonilamino-etilsulfanil)-propiónico (780 mg) se obtuvo como se describe en el ejemplo 21, etapa 1, a partir del ácido (*R*)-2-amino-3-(2-amino-etilsulfanil)-propiónico (500 mg).

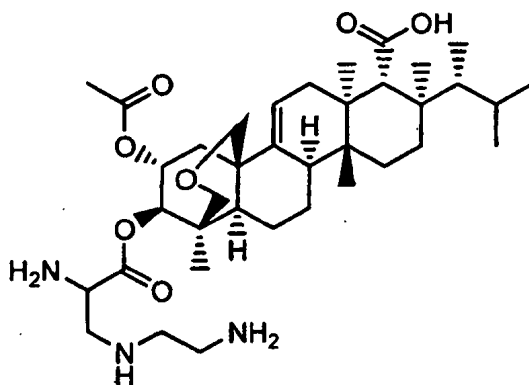
10 Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,08 mmol), el ácido protegido anterior (0,32 mmol), DMAP (0,32 mmol), y DCC (0,32 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (de MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 a MeOH al 100%).

15 El producto (25 mg) se disolvió en DCM seco (3 ml), se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (77%; 0,065 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La reacción se consideró completa por análisis de TLC y la solución de la reacción se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y con solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> antes de concentrarla. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 a MeOH al 100%).

20 El producto se disolvió en TFA:DCM 1:1 (2 ml) y se agitó a t.a. durante 5 min. La reacción se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se concentró y purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH de 95:5 a 90:10). El material recuperado se disolvió en MeOH (2 ml) con dos gotas de DCM añadidas para ayudar a la disolución. Se añadió PdOH (80 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6,5 h y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (10 mg). Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S: 708. Observado: 709 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,71 (s, 3H) 0,75-0,81 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,83 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,38 (m, 3H) 1,38-1,71 (m, 6H) 1,71-1,91 (m, 3H) 1,96-1,98 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,12-2,24 (m, 2H) 2,42-2,50 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,58 (m, 7 H) 3,64-3,77 (m, 4H) 4,96 (d, J=9,71 Hz, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,85-6,00 (m, 1H).

25 Ejemplo 23: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etilamino)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

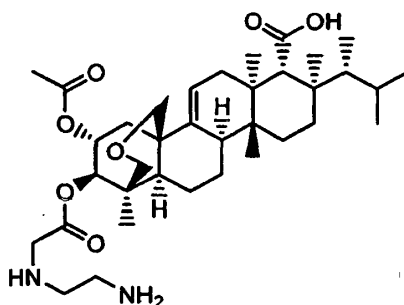
30



35 Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,08 mmol), ácido (*S*)-2-benciloxycarbonilamino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (0,32 mmol), DMAP (0,32 mmol), y DCC (0,32 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La

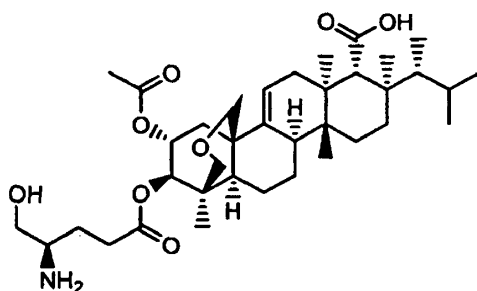
mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (de MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 a MeOH al 100%). El producto (63 mg) se disolvió en TFA:DCM 1:1 (3 ml) y se agitó a t.a. durante 5 min. La reacción se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se concentró y una parte del material (31 mg) se disolvió en DCE (2 ml). Se añadieron éster terc-butílico del ácido (2-oxo-etil)-carbámico (0,044 mmol), TEA (0,111 mmol), y HOAc (0,111 mmol) a esta solución. La solución de la reacción se agitó durante 5 min, y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,111 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h y se consideró completa por análisis de TLC. La reacción se inactivó por adición de varias gotas de H<sub>2</sub>O, y la fase orgánica se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O de 70:30 a 100:0). El producto purificado (22 mg) se recogió de las fracciones relevantes y se disolvió en una solución de TFA:DCM 1:1 (2 ml). La solución de la reacción se agitó a t.a. durante 5 min y se consideró completa por análisis de TLC. La solución de la reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, DCM:MeOH 98:2) para dar 19 mg de material desprotegido de Boc. Este material con El Boc retirado se disolvió en MeOH (2 ml) con 2 gotas de DCM añadidas para ayudar a la disolución. Se añadió PdOH (35 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (13 mg). Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 659. Observado: 660 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,68-0,75 (m, J=10,54 Hz, 3H) 0,75-0,82 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,83 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,36 (m, 3H) 1,38-1,69 (m, 6H) 1,72-1,90 (m, 3H) 1,93-1,97 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,08-2,26 (m, 2H) 2,38-2,51 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,88-3,00 (m, 3H) 3,01-3,08 (m, 2H) 3,10-3,18 (m, 1H) 3,43-3,59 (m, 3H) 3,64-3,74 (m, 1H) 4,07-4,24 (m, 1H) 5,01 (dd, J=15,16, 9,15 Hz, 1H) 5,52 (d, J=4,25 Hz, 1H) 5,84-6,01 (m, 1H).

Ejemplo 24: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-amino-etilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



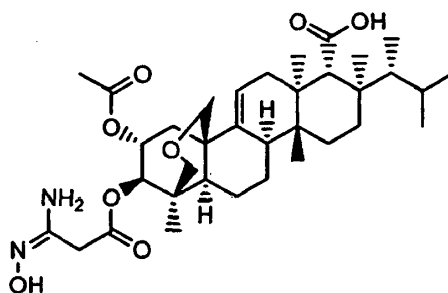
Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,08 mmol), Cbz-N-(N-β-Boc-aminoetil)-Gly-OH (0,2 mmol), DMAP (0,2 mmol), y DCC (0,2 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 24 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La solución de la reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (heptano:EtOAc 2:1). El producto se disolvió en TFA:DCM 1:1 (1 ml) y se agitó a t.a. durante 25 min. La reacción se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O de 85:15 a 100:0). El producto (30 mg) se disolvió en MeOH (2 ml) con 2 gotas de EtOAc añadidas para ayudar a la disolución. Se añadieron PdOH (50 mg) y una gota de HOAc, y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (24 mg). Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 630. Observado: 631 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,69 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,79 (d, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24 (s, 3H) 1,36-1,68 (m 5H) 1,72-1,90 (m, 5H) 1,96 (s, 3H) 1,99 (s, 3H) 2,10-2,27 (m, 3H) 2,38-2,48 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,87-2,94 (m, 1H) 2,96-3,04 (m, 2H) 3,40-3,61 (m, 5H) 3,67 (d, J=11,96 Hz, 1H) 4,93 (d, J=9,27 Hz, 1H) 5,47-5,54 (m, 1H) 5,82-5,94 (m, 1H).

Ejemplo 25: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-amino-5-hidroxi-pentanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



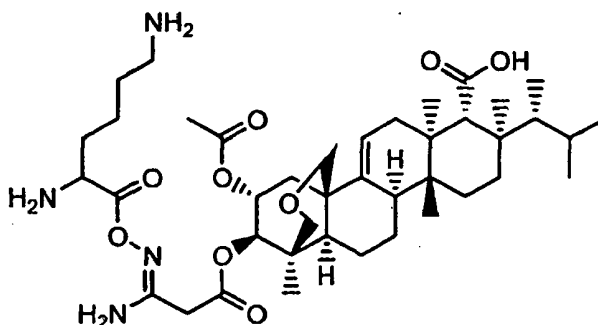
El compuesto del título (2 mg) se obtuvo como se describe en el ejemplo 24, a partir del compuesto intermedio 3 (50 mg, 0,08 mmol) y ácido 5-benciloxi-4-(S-terc-butoxicarbonilamino)-pentanoico (0,2 mmol). Calculado para  $C_{37}H_{59}NO_8$ : 645. Observado: 646 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8 ppm 0,68 (s, 3H) 0,77 (s, 3H) 0,78 (d, 3H) 0,87 (d, J=6,74 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,48 (m, 5H) 1,48-1,74 (m, 5H) 1,76-2,02 (m, 5H) 2,06 (s, 3H) 2,10 (s, 3H) 2,13-2,27 (m, 2H) 2,34-2,59 (m, 3H) 2,86 (s, 1H) 3,11-3,15 (m, 1H) 3,41-3,61 (m, 3H) 3,63-3,78 (m, 2H) 4,10-4,16 (m, 1H) 4,40-4,63 (m, 1H) 5,47-5,55 (m, 1H) 5,79-5,93 (m, 1H).

Ejemplo 26: ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(N-hidroxicarbamimidoil)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



Se cargó un matraz con el compuesto intermedio 1 (50 mg, 0,08 mmol), ácido cianoacético (0,24 mmol), DMAP (0,32 mmol), y DCC (0,32 mmol) en THF (2 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 24 h. Se añadieron ácido cianoacético (0,24 mmol), DMAP (0,32 mmol), y DCC (0,32 mmol) adicionales, y la solución de la reacción se agitó a t.a. durante 8 h. La reacción se consideró completa por análisis de TLC. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O de 70:30 a 100:0). El material purificado (30 mg) se disolvió en MeOH (3 ml), se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (15 mg; 0,22 mmol) y TEA (31 μl; 0,22 mmol) y la solución de la reacción se agitó a t.a. durante la noche. La reacción se consideró completa por análisis de TLC y el contenido de la reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; heptano:EtOAc 75:25, después DCM:MeOH 90:10). El producto deseado (15 mg) se disolvió en MeOH, se añadió PdOH (20 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a t.a. y se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (12 mg). Calculado para  $C_{35}H_{54}N_2O_8$ : 630. Observado: 631 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) 8 ppm 0,70 (s, 3H) 0,77 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,33 (m, 3H) 1,35-1,65 (m, J=77,95 Hz, 5H) 1,69-1,89 (m, 7 H) 1,96 (s, 3H) 2,00-2,29 (m, 4H) 2,36-2,54 (m, 1H) 2,85 (s, 1H) 3,50 (s, 3H) 3,65-3,81 (m, 2H) 4,82-4,95 (m, 1H) 5,49 (s, 1H) 5,73-5,92 (m, 1H).

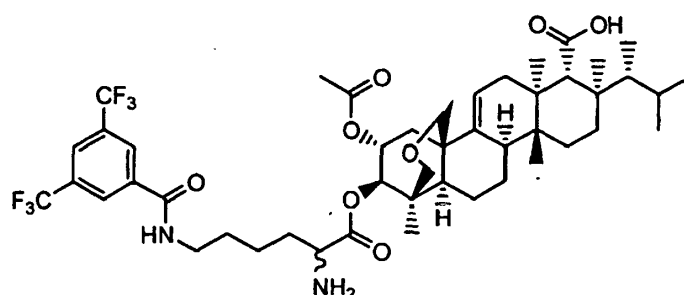
Ejemplo 27: ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(N-(2,6-diaminohexanoiloxi)carbamimidoil)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



30

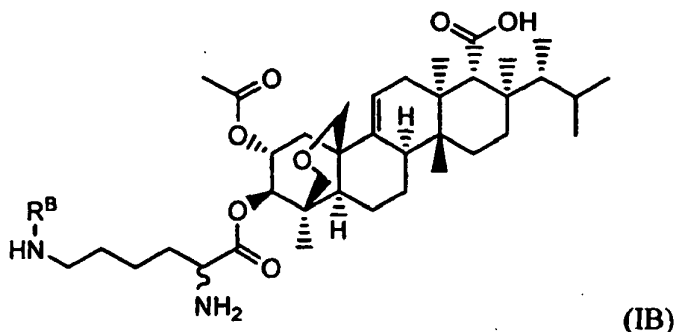
Como se describe en el ejemplo 26, se recogió el material (12 mg) antes de la etapa de hidrogenación final y se disolvió en DMF (1 ml). Se añadieron *N*( $\alpha$ -Cbz-*N*( $\epsilon$ -Cbz)-Lys-OH (0,018 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,018 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (0,018 mmol). La solución de la reacción se agitó a t.a. durante 16 h y se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; DCM:MeOH 97:3). El material purificado (10 mg) se disolvió en MeOH (2 ml) con DCM (0,5 ml) añadido para ayudar a la disolución. Se añadió PdOH (45 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min a t.a. y se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (2,4 mg). Calculado para C<sub>41</sub>H<sub>66</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 758. Observado: 614 (M-Lys)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 0,68-1,00 (m, 12H) 1,11-1,39 (m, J=28,60 Hz, 8 H) 1,61 (s, 8 H) 1,70-1,94 (m, 8 H) 1,91-2,06 (m, 8 H) 2,39-2,54 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,95 (s, 2H) 3,52 (s, 5H) 3,60-3,78 (m, 1H) 4,95 (s, 1H) 5,50 (s, 1H) 5,74-6,01 (m, 1H).

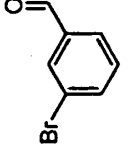
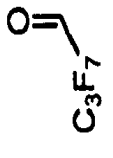
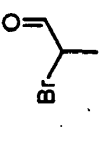

Ejemplo 28: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

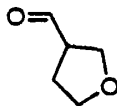
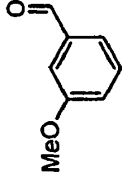
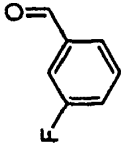
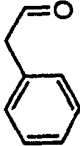


Se añadieron cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (0,107 mmol) y TEEA (0,35 mmol) a una solución del compuesto del ejemplo 5 (0,036 mmol) en DCE (1 ml). La solución de la reacción se agitó a t.a. durante 16 h, y la reacción se consideró completa por TLC. La solución de la reacción se concentró bajo corriente de N<sub>2</sub>, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 gradiente hasta 100:0). Las fracciones relevantes se concentraron y el material obtenido se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió PdOH (70 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a t.a. El contenido de la reacción se filtró sobre Celite, y la torta de filtración se lavó extensamente con MeOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (6,9 mg). Calculado para C<sub>47</sub>H<sub>64</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 898. Observado: 899 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 0,77 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,15-1,20 (m, 4H) 1,20-1,25 (m, 3H) 1,20-1,35 (m, 4H) 1,63 (d, J=110,31 Hz, 14H) 1,86-2,05 (m, 6H) 2,19 (s, 3H) 2,30-2,52 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,44 (s, 4H) 3,57-3,74 (m, 1H) 3,95-4,19 (m, 1H) 5,01 (d, 1H) 5,50 (s, 1H) 5,74-5,94 (m, 1H) 8,18 (s, 1H) 8,46 (s, 2H).


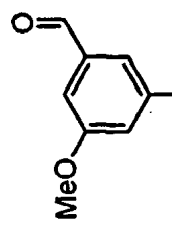
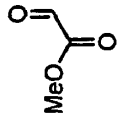
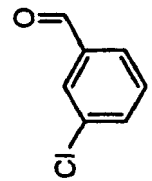
De una forma similar a la descrita en el ejemplo 28, a partir del compuesto descrito en el ejemplo 5 y el cloruro de ácido adecuado, isocianato o cloruro de sulfonilo, se prepararon los siguientes compuestos (IB), en los que el grupo R<sup>B</sup> como se muestra está conectado al resto de la molécula por un enlace a la parte de carbonilo o sulfonilo del grupo R<sup>B</sup>:


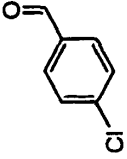
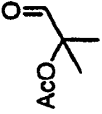




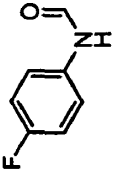
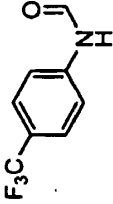
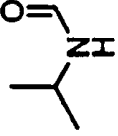
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
29	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-bromo-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>66</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 841. Observado: 763 (M-Br) <sup>+</sup> .	0,77 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,21-1,34 (m, 5H) 1,38-1,65 (m, 5H) 1,56-1,87 (m, 9 H) 1,88-2,01 (m, 5H) 2,05-2,30 (m, 3H) 2,35-2,55 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,36-3,54 (m, 5H) 3,66 (s, 1H) 4,00-4,26 (m, 1H) 4,95-5,10 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,76-6,01 (m, 1H) 7,39-7,62 (m, 3H) 7,83 (d, 1H)
30	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutirilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>42</sub> H <sub>61</sub> F <sub>7</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 854. Observado: 855 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,83 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,64 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24-1,44 (m, 4H) 1,38-1,64 (m, J=39,10 Hz, 8 H) 1,81 (s, 6H) 1,93-2,04 (m, 3H) 2,12-2,30 (m, 5H) 2,34-2,55 (m, 2H) 2,87 (s, 1H) 3,51 (s, 5H) 3,61-3,78 (m, 1H) 3,63-3,76 (m, 1H) 3,88-0,13 (m, 1H) 3,93-4,13 (m, 255H) 4,93-5,06 (m, 1H) 5,53 (s, 1H) 5,81-6,00 (m, 1H)
31	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-bromo-propionilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>65</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 793. Observado: 716 (M-Br) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,88 (d, 3H) 0,92 (d, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,36-1,66 (m, J=41,39 Hz, 8 H) 1,71-1,95 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,21 (s, 5H) 2,36-2,62 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,10-3,26 (m, 2H) 3,40-3,59 (m, 5H) 3,62-3,75 (m, 1H) 3,96-4,17 (m, 1H) 4,93-5,09 (m, 2H) 5,44-5,59 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,77-6,01 (m, 1H)
32	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-metoxi-acetilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 730. Observado: 731 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26-1,33 (m, 4H) 1,61 (s, 9 H) 1,68-1,94 (m, 9 H) 1,93-2,04 (m, 3H) 2,07-2,26 (m, 4H) 2,40-2,54 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,41 (s, 3H) 3,44-3,59 (m, 5H) 3,59-3,75 (m, 1H) 4,00-4,20 (m, 1H) 4,94-5,08 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,80-6,02 (m, 1H)

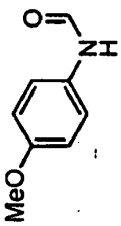

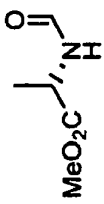
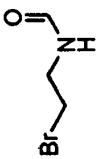
Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
33	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[(tetrahidro-furan-2-carbonil)-amino]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 756. Observado: 757 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 5H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,31 (m, 3H) 1,38-1,70 (m, 9H) 1,75-1,98 (m, 8H) 1,99 (s, 3H) 2,09-2,31 (m, 5H) 2,39-2,59 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,57 (m, 6H) 3,62-3,74 (m, 2H) 3,80-4,02 (m, 2H) 4,05-4,34 (m, 1H) 4,97-5,08 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,77-6,03 (m, 1H)
34	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-metoxi-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 792. Observado: 793 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,28 (s, 2H) 1,56 (s, 11 H) 1,81 (s, 7 H) 1,99 (s, 3H) 2,21 (s, 3H) 2,36-2,60 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,24-3,36 (m, 3H) 3,37-3,58 (m, 5H) 3,61-3,73 (m, 1H) 3,84 (s, 1H) 4,04-4,21 (m, 1H) 4,94-5,09 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,84-5,97 (m, 1H) 7,02-7,18 (m, 1H) 7,33-7,46 (m, 3H)
35	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-fluoro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>65</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 780. Observado: 781 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,59 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25-1,37 (m, 5H) 1,40-1,71 (m, 10 H) 1,73-1,87 (m, 5H) 1,96-2,01 (m, 3H) 2,08-2,27 (m, 3H) 2,38-2,54 (m, 1H) 2,89 (s, 1H) 3,38-3,56 (m, 5H) 3,59-3,73 (m, 1H) 4,02-4,17 (m, 1H) 4,94-5,07 (m, 1H) 5,44-5,56 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,79-5,98 (m, 1H) 7,22-7,35 (m, 1H) 7,44-7,53 (m, 1H) 7,54-7,62 (m, 1H) 7,62-7,74 (m, J=3,81 Hz, 1H)
36	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-fenilacetilamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 776. Observado: 777 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,49 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,83 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25-1,36 (m, 4H) 1,34-1,72 (m, 9 H) 1,71-1,93 (m, 8 H) 1,97 (s, 3H) 2,07-2,27 (m, 3H) 2,39-2,57 (m, 1H) 2,79-2,93 (m, 1H) 3,42-3,58 (m, 5H) 3,58-3,76 (m, 1H) 3,95-4,14 (m, 1H) 4,77-4,91 (m, 2H) 4,95-5,11 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,81-6,01 (m, 1H) 7,14-7,38 (m, 5H)

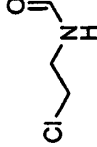
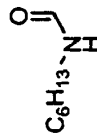
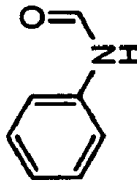
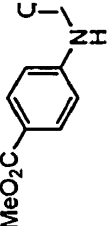


Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
37	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(ciclobutanocarbonil-amino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 740. Observado: 741 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,27-1,35 (m, 8H) 1,36-1,67 (m, 13H) 1,73-1,93 (m, 7H) 1,97 (s, 3H) 2,05-2,30 (m, 3H) 2,39-2,55 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,50 (s, 5H) 3,58-3,76 (m, 1H) 3,98-0,17 (m, 1H) 4,98-5,10 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,83-6,02 (m, 1H)
38	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>47</sub> H <sub>70</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> : 822. Observado: 823 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,21-1,35 (m, 4H) 1,54 (s, 10H) 1,72-1,93 (m, 8H) 1,99 (s, 3H) 2,07-2,28 (m, 3H) 2,36-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,33-3,74 (m, J=60,47 Hz, 5H) 3,82 (s, 6H) 3,98-4,22 (m, 1H) 4,95-5,15 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,75-6,03 (m, 1H) 6,65 (s, 1H) 6,99 (s, 2H)
39	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-oxo-propionilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> : 744. Observado: 745 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24-1,33 (m, 3H) 1,63 (s, 11H) 1,70-1,95 (m, 7H) 1,99 (s, 3H) 2,03-2,26 (m, 3H) 2,37-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,53 (s, 5H) 3,60-3,74 (m, 1H) 3,87 (s, 3H) 4,02-4,21 (m, 1H) 4,96-5,09 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,81-6,03 (m, 1H)
40	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-cloro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>65</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 796. Observado: 761 (M-CI) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,28 (s, 2H) 1,36-1,69 (m, 10H) 1,67-1,94 (m, 9H) 1,95 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 2,49 (s, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,50 (s, 5H) 3,58-3,78 (m, 1H) 4,00-4,25 (m, 1H) 4,98-5,06 (m, 1H) 5,40-5,65 (m, 1H) 5,76-6,02 (m, 1H) 7,46 (s, 3H) 7,79-7,94 (m, 1H)

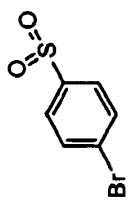
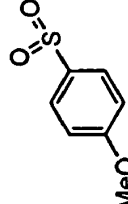
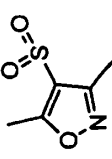
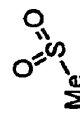
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
41	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-propionilamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 714. Observado: 715 (M+H) <sup>+</sup> .	0,71-0,75 (m, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,10-1,17 (m, 2H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,32 (m, 3H) 1,39-1,68 (m, 10 H) 1,71-1,95 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,51 (s, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,33-3,55 (m, 5H) 3,61-3,80 (m, J=27,19 Hz, 1H) 4,02-4,17 (m, 1H) 4,98-5,07 (m, 1H) 5,43-5,58 (m, 1H) 5,80-6,01 (m, 1H)
42	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-cloro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>65</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> : 796. Observado: 761 (M-Cl) <sup>+</sup> .	0,77 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24-1,30 (m, 4H) 1,48 (s, 9 H) 1,74-1,93 (m, 8 H) 1,96-2,04 (m, 3H) 2,11 (s, 3H) 2,37-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,35-3,54 (m, 5H) 3,58-3,79 (m, 1H) 4,02-4,21 (m, 1H) 4,92-5,09 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,79-6,00 (m, 1H) 7,39-7,59 (m, 2H) 7,82 (d, 2 H)
43	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(6-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>44</sub> H <sub>70</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> : 786. Observado: 787 (M+H) <sup>+</sup> .	0,76-0,79 (m, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 4H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 4H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26 (s, 4H) 1,44 (s, 7 H) 1,54 (s, 6H) 1,77-1,96 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,07 (s, 3H) 2,11-2,26 (m, 3H) 2,51 (s, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,43-3,57 (m, 5H) 3,64-3,75 (m, 1H) 3,96-4,18 (m, 1H) 4,96-5,07 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,81-6,03 (m, 1H)
44	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(6-acetilamino-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 700. Observado: 701 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,30 (m, 3H) 1,55 (s, 10 H) 1,75-1,89 (m, 8 H) 1,95 (s, 3H) 1,99 (s, 3H) 2,08-2,28 (m, 3H) 2,42-2,61 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,53 (s, 5H) 3,63-3,78 (m, 1H) 3,99-4,19 (m, 1H) 5,03 (s, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,79-5,98 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
45	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>40</sub> H <sub>61</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 754. Observado: 755 (M+H) <sup>+</sup> .	0,78 (s, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,59 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24-1,31 (m, 3H) 1,40-1,70 (m, 10 H) 1,72-1,95 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,06-2,26 (m, 3H) 2,36-2,58 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,48 (s, 5H) 3,66 (s, 1H) 3,98-4,25 (m, 1H) 4,97-5,11 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,82-6,01 (m, 1H)
46	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-hexanoiloxi) hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>66</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 795. Observado: 796 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69-0,75 (m, 3H) 0,74-0,81 (m, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,17 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,22-1,30 (m, 3H) 1,37-1,64 (m, J=55,01 Hz, 10 H) 1,70-1,87 (m, 7 H) 1,98 (s, 3H) 2,15 (d, J=65,50 Hz, 3H) 2,45 (s, 1H) 2,85 (s, 1H) 3,44 (s, 5H) 3,62-3,74 (m, 2H) 3,97-4,20 (m, 1H) 4,95-5,07 (m, 1H) 5,46 (s, 1H) 5,82-6,03 (m, 1H) 7,02 (s, 1H) 7,27 (s, 1H) 7,32-7,40 (m, 1H) 7,42-7,53 (m, 1H)
47	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>66</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 845. Observado: 846 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69-0,73 (m, 3H) 0,76-0,80 (m, 3H) 0,87 (d, J=6,49 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,15-1,18 (m, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,23-1,31 (m, 4H) 1,51 (s, 10 H) 1,61-1,89 (m, 7 H) 1,96 (s, 3H) 2,03-2,27 (m, 3H) 2,33-2,59 (m, 1H) 2,85 (s, 1H) 3,36-3,51 (m, 5H) 3,60-3,75 (m, 1H) 3,84-4,21 (m, 1H) 4,90-5,10 (m, 1H) 5,32-5,51 (m, 1H) 5,82-6,06 (m, 1H) 7,60 (s, 2H) 7,65-7,75 (m, 1H) 7,80-7,94 (m, 1H)
48	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-isopropil-ureido)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>42</sub> H <sub>68</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 743. Observado: 744 (M+H) <sup>+</sup> .	0,71-0,74 (m, J=6,44 Hz, 3H) 0,76-0,80 (m, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,11 (d, J=6,49 Hz, 6H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25-1,30 (m, 4H) 1,36-1,66 (m, 12H) 1,75-1,92 (m, 7 H) 1,99 (s, 3H) 2,05-2,25 (m, 3H) 2,36-2,54 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,60 (m, 4H) 3,60-3,84 (m, 1H) 4,00-4,20 (m, 1H) 4,95-5,14 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,79-6,02 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
49	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-metoxifenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>68</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> : 807. Observado: 808 (M+H) <sup>+</sup> .	0,65-0,73 (m, J=16,06 Hz, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,23-1,32 (m, 4H) 1,39-1,69 (m, 13 H) 1,72-1,95 (m, 9 H) 2,00-2,24 (m, 4H) 2,36-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,37-3,68 (m, 5H) 4,00-4,22 (m, 1H) 4,92-5,13 (m, 1H) 5,46 (s, 1H) 5,76-6,10 (m, 2H) 6,83 (d, 2H) 7,08-7,38 (m, 2H)
50	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-ciclopentil-ureido)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,11,Ob,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>44</sub> H <sub>71</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 769. Observado: 770 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70-0,74 (m, J=6,44 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26-1,38 (m, 5H) 1,38-1,74 (m, 14H) 1,64-1,95 (m, 10 H) 1,99 (s, 3H) 2,06-2,26 (m, 4H) 2,35-2,60 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,38-3,57 (m, 4H) 3,61-3,80 (m, 1H) 3,84-4,01 (m, 1H) 4,02-4,22 (m, 1H) 5,01 (d, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,82-6,01 (m, 1H)
51	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(1-metoxicarbonil-etil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>69</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 787. Observado: 788 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70-0,75 (m, J=6,78 Hz, 3H) 0,79 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,30 (m, 4H) 1,34 (d, J=7,22 Hz, 3H) 1,40-1,68 (m, 10 H) 1,72-1,93 (m, 8 H) 1,93-2,02 (m, 3H) 2,08-2,31 (m, 3H) 2,38-2,58 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,43-3,58 (m, 4H) 3,60-3,70 (m, 1H) 3,71 (s, 3H) 3,97-4,16 (m, 1H) 4,20-4,32 (m, 1H) 5,01 (d, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,76-6,05 (m, 1H)
52	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(2-bromo-etil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> PrN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 808. Observado: 809 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72 (s, 3H) 0,75 (s, 3H) 0,85 (d, J=6,45 Hz, 3H) 0,90 (d, J=6,50 Hz, 3H) 1,20 (s, 3H) 1,23-1,27 (m, 2H) 1,24-1,39 (m, 9 H) 1,47-1,65 (m, 11 H) 1,75-1,87 (m, 9 H) 1,99 (s, 3H) 2,02-2,20 (m, 5H) 2,30-2,40 (m, 1H) 2,65 (s, 1H) 3,30-3,60 (m, 1H) 3,91-4,08 (m, 1H) 4,97-5,15 (m, 1H) 5,55 (s, 1H) 5,88-6,07 (m, 1H)

Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
53	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[β-(2-cloro-etil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 763. Observado: 764 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69-0,73 (m, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,39 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,24 (m, 3H) 1,25-1,39 (m, 8H) 1,46-1,66 (m, 11H) 1,78-1,89 (m, 9H) 1,98 (s, 3H) 2,02-2,29 (m, 5H) 2,32-2,44 (m, 1H) 2,63 (s, 1H) 3,39-3,66 (m, 1H) 3,91-4,06 (m, 1H) 4,96-5,19 (m, 1H) 5,53 (s, 1H) 5,84-6,05 (m, 1H)
54	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-hexilureido)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>75</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 785. Observado: 786 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70-0,74 (m, J=6,93 Hz, 3H) 0,76-0,80 (m, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,89-0,94 (m, J=6,59 Hz, 6H) 1,19 (s, 3H) 1,25-1,37 (m, 13H) 1,40-1,67 (m, 15H) 1,72-1,92 (m, 7H) 1,99 (s, 3H) 2,06-2,28 (m, 3H) 2,41-2,55 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,39-3,58 (m, 4H) 3,68 (s, 1H) 4,00-4,18 (m, 1H) 5,02 (d, J=9,13 Hz, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,79-5,99 (m, 1H)
55	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-fenil-ureido)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>67</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : 777. Observado: 800 (M+Na) <sup>+</sup> .	0,70-0,73 (m, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,49 Hz, 3H) 0,91 (d, J=44 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,38 (d, J=78,97 Hz, 10H) 1,80 (s, 5H) 1,92-1,96 (m, 7H) 1,99 (s, 3H) 2,15 (s, 3H) 2,38-2,52 (m, 1H) 2,83 (s, 1H) 3,37-3,59 (m, 5H) 3,61-3,77 (m, 1H) 3,96-4,24 (m, 1H) 5,01 (d, 1H) 5,48 (s, 1H) 5,86 (s, 1H) 7,20-7,28 (m, 2H) 7,28-7,42 (m, 2H)
56	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[β-(4-metoxicarbonilfenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>48</sub> H <sub>71</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 849. Observado: 850 (M+H) <sup>+</sup> .	0,57-0,65 (m, J=13,91, 9,13 Hz, 3H) 0,67-0,74 (m, J=7,17 Hz, 3H) 0,78 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,64 Hz, 3H) 1,05-1,09 (m, J=5,52 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,16-1,22 (m, 2H) 1,29 (s, 8H) 1,46-1,84 (m, J=61,55 Hz, 13H) 1,89 (s, 3H) 1,96-2,18 (m, 3H) 2,22-2,39 (m, 1H) 2,76 (s, 1H) 3,26-3,44 (m, 5H) 3,45-3,66 (m, 1H) 3,83-4,09 (m, J=44,56 Hz, 1H) 4,27 (d, J=24,99 Hz, 2H) 4,83-5,00 (m, 2H) 5,17-5,44 (m, 1H) 5,74-5,92 (m, 1H) 7,28-7,64 (m, J=45,69 Hz, 2H) 7,78-8,20 (m, J=97,52 Hz, 2H)

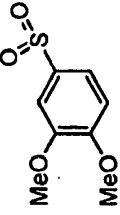
Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
57	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-etoxicarbonilmetil-ureido)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b, 11, 12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>68</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 787. Observado: 788 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70-0,74 (m, J=6,25 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,27 (t, J=7,13 Hz, 3H) 1,48 (s, 11 H) 1,81 (s, 10 H) 1,99 (s, 3H) 2,05-2,24 (m, 3H) 2,36-2,53 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,39-3,58 (m, 5H) 3,62-3,77 (m, 1H) 3,86 (s, 2H) 4,05 (s, 1H) 4,13-4,26 (m, 2H) 5,02 (d, J=9,27 Hz, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,91 (s, 1H)
58	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-terc-butilbencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>48</sub> H <sub>74</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 854. Observado: 855 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,54 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,36 (s, 9 H) 1,40-1,61 (m, 11 H) 1,60-1,89 (m, 9 H) 1,98 (s, 3H) 2,04-2,30 (m, 3H) 2,39-2,53 (m, 1H) 2,84 (s, 1H) 3,50 (s, 5H) 3,62-3,79 (m, 1H) 3,99-4,22 (m, 1H) 4,97-5,10 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,80-6,01 (m, 1H) 7,55-7,71 (m, 2H) 7,73-7,91 (m, 2H)
59	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-trifluorometilbencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b, 11, 12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>65</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 866. Observado: 867 (M+H) <sup>+</sup> .	0,71-0,73 (m, J=4,25 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,31 (m, 4H) 1,39-1,68 (m, 9 H) 1,72-1,90 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,06-2,28 (m, 2H) 2,37-2,55 (m, 1H) 2,90 (s, 1H) 3,42-3,60 (m, 4H) 3,57-3,78 (m, 1H) 3,95-4,20 (m, 1H) 4,94-5,07 (m, 2H) 5,51 (s, 1H) 5,76-6,00 (m, 1H) 7,85-8,01 (m, 2H) 8,00-8,15 (m, 2H)
60	ácido (1R, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-fluorobencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>44</sub> H <sub>65</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 816. Observado: 817 (M+H) <sup>+</sup> .	0,69-0,75 (m, J=4,44 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,32 (m, 3H) 1,39-1,64 (m, 9 H) 1,60-1,90 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,07-2,32 (m, 3H) 2,35-2,57 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,60 (m, 5H) 3,58-3,76 (m, 1H) 3,98-4,16 (m, 1H) 4,96-5,10 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,77-6,00 (m, 1H) 7,15-7,46 (m, 2H) 7,70-8,06 (m, 2H)

Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
61	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-bromobencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>44</sub> H <sub>68</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 877. Observado: 800 (M-Br) <sup>+</sup> .	0,70-0,73 (m, J=4,83 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,30 (m, 3H) 1,39-1,61 (m, 10 H) 1,69-1,91 (m, 7 H) 1,98 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 2,40-2,58 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,39-3,61 (m, 5H) 3,62-3,76 (m, 1H) 3,95-4,13 (m, 1H) 4,98-5,12 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,74-6,01 (m, 1H) 7,45-7,66 (m, 2H) 7,79-7,96 (m, 2H)
62	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-metoxibencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> S: 828. Observado: 829 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70-0,73 (m, J=7,42 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,64 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25-1,35 (m, 4H) 1,37-1,66 (m, 10 H) 1,71-1,89 (m, 8 H) 1,98 (s, 3H) 2,04-2,26 (m, 3H) 2,38-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,59 (m, 3H) 3,59-3,77 (m, 1H) 3,88 (s, 3H) 3,97-4,20 (m, 1H) 4,94-5,14 (m, 1H) 5,42-5,64 (m, 1H) 5,77-6,03 (m, 1H) 7,08 (d, J=8,74 Hz, 2H) 7,63-7,99 (m, 2H)
63	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>68</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> S: 819. Observado: 820 (M+H) <sup>+</sup> .	0,70-0,75 (m, J=8,00 Hz, 3H) 0,76-0,79 (m, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 4H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,35 (m, 6H) 1,38-1,69 (m, 8 H) 1,68-1,91 (m, 9 H) 1,99 (s, 3H) 2,06-2,28 (m, 4H) 2,37-2,60 (m, 4H) 2,86 (s, 1H) 3,43-3,60 (m, 5H) 3,60-3,76 (m, 1H) 3,95-4,20 (m, 1H) 5,02 (d, J=8,83 Hz, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,83-5,99 (m, 1H)
64	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-metanosulfonilamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 736. Observado: 737 (M+H) <sup>+</sup> .	0,73 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,69 Hz, 4H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,26-1,33 (m, 3H) 1,38-1,67 (m, 9 H) 1,67-1,93 (m, 7 H) 1,99 (s, 3H) 2,05-2,28 (m, 3H) 2,41-2,54 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,93 (s, 3H) 3,50 (s, 5H) 3,58-3,78 (m, 1H) 4,05-4,18 (m, 1H) 4,94-5,08 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,81-5,99 (m, 1H)

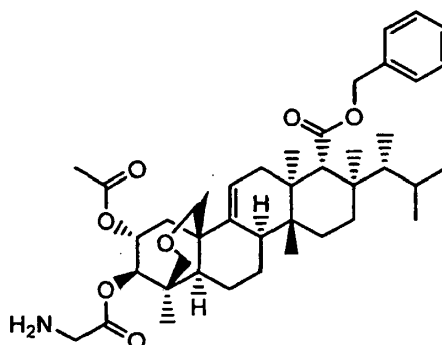
Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
65	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-etanosulfonilamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>40</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 750. Observado: 751 (M+H) <sup>+</sup> .	0,73 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,39 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,54 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,23-1,36 (m, 7H) 1,40-1,67 (m, 10H) 1,77-1,96 (m, 8H) 1,99 (s, 3H) 2,16 (s, 3H) 2,41-2,54 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,50 (s, 5H) 3,64-3,77 (m, 1H) 3,95-4,23 (m, 1H) 4,97-5,08 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,80-6,03 (m, 1H)
66	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-propanosulfonilamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 764. Observado: 765 (M+H) <sup>+</sup> .	0,73 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 2H) 0,91 (d, J=6,64 Hz, 2H) 1,03-1,10 (m, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,23-1,32 (m, 4H) 1,37-1,66 (m, 12H) 1,69-1,88 (m, 9H) 1,99 (s, 3H) 2,05-2,28 (m, 4H) 2,34-2,58 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,97-3,11 (m, 3H) 3,47 (s, 5H) 3,63-3,82 (m, 1H) 3,93-4,22 (m, 1H) 4,95-5,11 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,76-6,01 (m, 1H)
67	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>41</sub> H <sub>67</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 798. Observado: 799 (M+H) <sup>+</sup> .	0,73 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,49 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24-1,33 (m, 4H) 1,37-1,67 (m, 12H) 1,73-1,90 (m, 9H) 1,99 (s, 3H) 2,19 (s, 3H) 2,37-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,13-3,26 (m, 2H) 3,37-3,57 (m, 5H) 3,66-3,81 (m, 3H) 4,02-4,18 (m, 1H) 4,97-5,12 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,82-6,04 (m, 1H)
68	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-bis-trifluorometilbencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>64</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 934. Observado: 935 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,32 (m, 3H) 1,36-1,66 (m, 9H) 1,82 (s, 8H) 1,99 (s, 3H) 2,07-2,26 (m, 3H) 2,39-2,51 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,50 (s, 5H) 3,62-3,74 (m, 1H) 3,96-4,14 (m, 1H) 4,96-5,10 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,83-5,94 (m, 1H) 8,29 (s, 1H) 8,38 (s, 1H) 8,41 (s, 1H)



Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
69	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-trifluorometilbencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>45</sub> H <sub>65</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> S: 866. Observado: 867 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26 (s, 3H) 1,39-1,61 (m, 8 H) 1,66-1,89 (m, 9 H) 1,98 (s, 3H) 2,11 (s, 3H) 2,35-2,53 (m, 1H) 2,76-2,95 (m, 1H) 3,37-3,56 (m, 5H) 3,59-3,76 (m, 1H) 3,97-4,17 (m, 1H) 4,96-5,15 (m, 1H) 5,41-5,61 (m, 1H) 5,81-5,97 (m, 1H) 7,71-7,86 (m, 1H) 7,91-8,01 (m, 1H) 8,07-8,21 (m, 2H)
70	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(6-(4-acetilamino-bencenosulfonilamino)-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>69</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> S: 855. Observado: 856 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,64 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,25-1,31 (m, 3H) 1,40-1,67 (m, 9 H) 1,70-1,90 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,08-2,15 (m, 3H) 2,16 (s, 3H) 2,37-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,49 (s, 5H) 3,56-3,75 (m, 1H) 3,96-4,15 (m, 1H) 4,96-5,06 (m, 2H) 5,51 (s, 1H) 5,76-6,03 (m, 1H) 7,68-7,87 (m, 4H)
71	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-cloro-4-fluorobencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>44</sub> H <sub>64</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> S: 850. Observado: 851 (M+H) <sup>+</sup> .	0,71-0,73 (m, J=4,25 Hz, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,34 (m, 3H) 1,38-1,64 (m, 9 H) 1,70-1,90 (m, 8 H) 1,99 (s, 3H) 2,07-2,28 (m, 3H) 2,39-2,58 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,41-3,63 (m, 5H) 3,63-3,80 (m, 1H) 3,95-4,23 (m, 1H) 4,94-5,09 (m, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,83-6,04 (m, 1H) 7,22-7,44 (m, 1H) 7,77-8,05 (m, 2H)
72	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(tolueno-2-sulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> S: 812. Observado: 813 (M+H) <sup>+</sup> .	0,74 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,90-0,93 (m, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,34 (m, 3H) 1,56 (d, J=32,51 Hz, 8 H) 1,66-1,90 (m, 8 H) 2,00 (s, 3H) 2,02-2,29 (m, 4H) 2,34-2,54 (m, 1H) 2,76-3,09 (m, 4H) 3,47 (s, 5H) 3,60-3,80 (m, 1H) 3,94-4,19 (m, 1H) 4,98-5,11 (m, 1H) 5,51 (s, 1H) 5,93 (s, 1H) 7,28-7,53 (m, 4H)

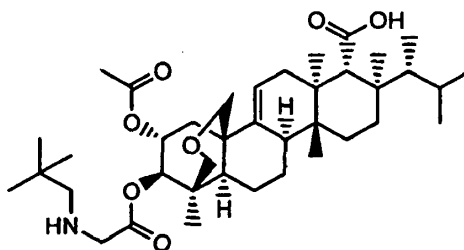
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>B</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
73	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-hexaniloiloxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>46</sub> H <sub>70</sub> N <sub>2</sub> O <sub>11</sub> S: 858. Observado: 859 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72 (s, 3H) 0,78 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,19 (s, 4H) 1,22 (s, 3H) 1,28 (s, 3H) 1,55 (s, 8 H) 1,74-1,89 (m, 7 H) 1,99-1,99 (m, 3H) 2,17 (s, 3H) 2,40-2,56 (m, 2H) 2,86 (s, 1H) 3,49 (s, 5H) 3,60-3,75 (m, 1H) 3,90 (s, 3H) 3,90 (s, 3H) 4,12 (s, 1H) 5,01 (s, 1H) 5,52 (s, 1H) 5,76-6,02 (m, 1-H) 7,10 (d, J=8,49 Hz, 1H) 7,36 (dd, J=6,47, 1,93 Hz, 1H) 7,40-7,49 (m, 1H)

Ejemplo 74: (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxilato de bencilo



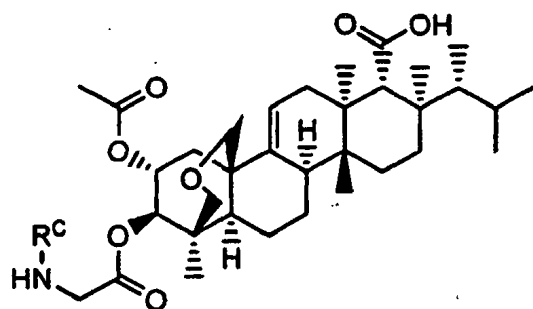
- 5 Se añadieron Fmoc-Gly-OH (4,3 mmol), DCC (4,3 mmol) y DMAP (4,3 mmol) a una disolución del compuesto intermedio 1 (1,1 g) en THF (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; heptano:EtOAc 95:5 después 90:10). El material purificado (1,55 g) se disolvió en DMF (18 ml), y se añadió piperidina (2 ml). La solución de la reacción se agitó a t.a. durante 45 min y se consideró completa por TLC. Se añadió hielo a la solución de la reacción, y la reacción se repartió por adición de H<sub>2</sub>O (80 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y solución acuosa saturada de NaCl antes de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrar. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, heptano:EtOAc 50:50, después EtOAc:MeOH 90:10) para dar el compuesto del título (1,1 g).

- 15 Ejemplo 75: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2,2-dimetil-propilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico




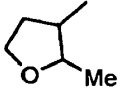
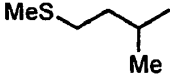
- 20 Se añadieron TEA (25  $\mu$ l) y HOAc (10  $\mu$ l) a una solución del compuesto del ejemplo 74 (40 mg, 0,06 mmol) en DMC (2 ml). Se añadió trimetilacetaldehído (0,07 mmol), y la solución de la reacción se agitó durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,18 mmol) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se consideró completa por análisis de TLC y la reacción se inactivó por adición de varias gotas de H<sub>2</sub>O. La solución de la reacción se filtró sobre una almohadilla pequeña de gel de sílice e hidromatriz CHEMTUBE y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O de 70:30 a 100:0). El producto se recogió de varias fracciones relevantes y se disolvió en MeOH (1,5 ml). Se añadieron PdOH (130 mg) y ciclohexadieno (180  $\mu$ l), y las reacciones se agitaron a 50°C durante 3 horas. La reacción se consideró completa por análisis de TLC. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se filtró sobre CELITE. El filtrado se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O de 70:30 a 100:0) para dar el compuesto del título (14,2 mg). Calculado para C<sub>39</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>7</sub>: 657. Observado: 658 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 0,63 (s, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,81 Hz, 3H) 0,91 (s, 9 H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,18-1,28 (m, 3H) 1,29-1,48 (m, 3H) 1,48-1,68 (m, 3H) 1,68-1,79 (m, 3H) 1,86-1,91 (m, 1H) 1,93 (s, 3H) 1,96-2,04 (m, 1H) 2,06-2,17 (m, 1H) 2,28-2,37 (m, 2H) 2,37-2,47 (m, 1H) 2,82 (s, 1H) 3,27-3,46 (m, 4H) 3,49 (d, 1H) 3,66 (d, J=12,03 Hz, 1H) 4,92 (d, J=9,28 Hz, 1H) 5,40 (d, J=4,01 Hz, 1H) 5,75-5,89 (m, 1H).

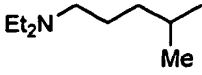
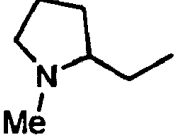
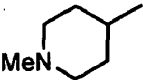
- 35 De una forma similar a la descrita en el ejemplo 75, usando el compuesto descrito en el ejemplo 74 y un aldehído adecuado, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (IC), donde el grupo R<sup>C</sup> está conectado al resto de la molécula por el enlace más a la derecha mostrada en el grupo R<sup>C</sup>:

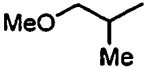
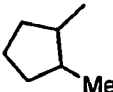


(IC)

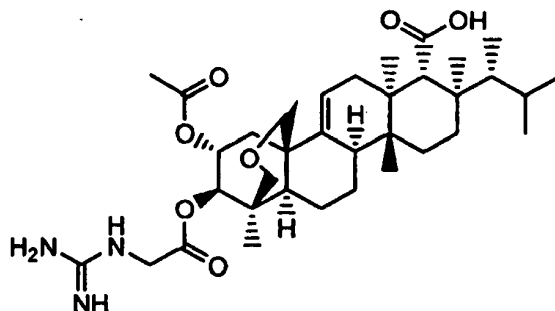
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>C</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
76	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>8</sub> : 671. Observado: 672 (M+H) <sup>+</sup> .	0,64 (s, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,17-1,28 (m, 3H) 1,29-1,48 (m, 3H) 1,48-1,80 (m, 8H) 1,86-1,91 (m, 1H) 1,94 (s, 3H) 1,97-2,15 (m, 4H) 2,34-2,44 (m, 1H) 2,48-2,56 (m, 1H) 2,68-2,77 (m, 1H) 2,83 (s, 1H) 3,28-3,89 (m, 9H) 4,91 (d, J=9,06 Hz, 1H) 5,40 (s, 1H) 5,76-5,88 (m, 1H)
77	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>62</sub> FNO <sub>7</sub> : 723. Observado: 724 (M+H) <sup>+</sup> .	0,61 (s, 2H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,02-1,08 (m, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,18-1,28 (m, 3H) 1,29-1,47 (m, 3H) 1,48-1,67 (m, 3H) 1,68-1,79 (m, 3H) 1,86-1,89 (m, 2H) 1,90 (s, 3H) 1,95-2,03 (m, 1H) 2,05-2,15 (m, 1H) 2,34-2,46 (m, 1H) 2,56-2,67 (m, 1H) 2,82 (s, 2H) 2,92-3,03 (m, 1H) 3,24-3,66 (m, 6H) 4,89 (dd, J=8,98, 5,80 Hz, 1H) 5,40 (s, 1H) 5,74-5,89 (m, 1H) 6,89-7,00 (m, 2H) 7,05-7,17 (m, 2H)
78	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>8</sub> : 671. Observado: 672 (M+H) <sup>+</sup> .	0,62 (s, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,70 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,17-1,28 (m, 3H) 1,29-1,47 (m, 4H) 1,48-1,63 (m, 3H) 1,63-1,81 (m, 5H) 1,85-1,89 (m, 1H) 1,93 (s, 3H) 1,96-2,04 (m, 1H) 2,06-2,16 (m, 1H) 2,34-2,47 (m, 2H) 2,61-2,71 (m, 1H) 2,82 (s, 1H) 3,26-3,42 (m, 4H) 3,42-3,46 (m, 2H) 3,46-3,52 (m, 1H) 3,64 (d, J=11,98 Hz, 1H) 3,88-4,01 (m, 2H) 4,91 (d, J=8,95 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,60 Hz, 1H) 5,74-5,87 (m, 1H)

Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>C</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
79	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-isopropil-aminoacetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>7</sub> : 629. Observado: 630 (M+H) <sup>+</sup> .	0,65 (s, 3H) 0,70 (s, 3H) 0,73 (d, J=7,09 Hz, 3H) 0,81 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,12-1,18 (m, 9 H) 1,17-1,26 (m, 3H) 1,27-1,69 (m, 6H) 1,69-1,80 (m, 3H) 1,85-1,90 (m, 1H) 1,93 (s, 3H) 1,97-2,04 (m, 1H) 2,06-2,15 (m, 1H) 2,35-2,46 (m, 1H) 2,84 (s, 1H) 3,28-3,54 (m, 4H) 3,60-3,71 (m, 1H) 3,72-3,82 (m, 1H) 4,86-4,96 (m, 1H) 5,37-5,44 (m, 1H) 5,74-5,90 (m, 1H)
80	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metil-tetrahydrofuran-3-ilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>39</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>8</sub> : 671. Observado: 672 (M+H) <sup>+</sup> .	0,63 (d, J=1,65 Hz, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,17-1,29 (m, J=6,48 Hz, 6H) 1,29-1,47 (m, 3H) 1,48-1,62 (m, 2H) 1,63-1,84 (m, 5H) 1,85-1,90 (m, 1H) 1,93 (d, J=1,81 Hz, 3H) 1,96-2,17 (m, 3H) 2,35-2,45 (m, 1H) 2,82 (s, 1H) 3,13-3,22 (m, 1H) 3,26-3,52 (m, 5H) 3,58-3,77 (m, 2H) 3,84-4,00 (m, 2H) 4,91 (d, J=9,23 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,55 Hz, 1H) 5,76-5,87 (m, 1H)
81	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metil-3-metilsulfanil-propilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>39</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>7</sub> S: 689. Observado: 690 (M+H) <sup>+</sup> .	0,65 (s, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,89 (d, J=6,71 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,31 (m, 4H) 1,32-1,51 (m, 3H) 1,50-1,71 (m, 3H) 1,71-1,80 (m, 3H) 1,89-1,93 (m, 1H) 1,94 (s, 3H) 1,98-2,02 (m, 1H) 2,11-2,20 (m, 1H) 2,26-2,34 (m, 3H) 2,40-2,58 (m, 2H) 2,65-2,74 (m, 1H) 2,83 (s, 1H) 3,28-3,45 (m, 7 H) 3,51 (d, 1H) 3,67 (d, J=11,72 Hz, 1H) 4,88-4,96 (m, 1H) 5,44 (d, J=5,68 Hz, 1H) 5,77-5,89 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>C</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
82	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-dietilamino-1-metil-butilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>43</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 728. Observado: 729 (M+H) <sup>+</sup> .	0,60 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,71 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,78 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,84 (d, J=6,70 Hz, 3H) 0,99 (dd, J=6,18, 2,01 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,12 (d, J=5,66 Hz, 3H) 1,16 (s, 6H) 1,18-1,34 (m, 3H) 1,34-1,45 (m, 3H) 1,46-1,77 (m, 6H) 1,90 (s, 3H) 1,92-2,02 (m, 2H) 2,10-2,22 (m, 2H) 2,34-2,45 (m, 1H) 2,53-2,63 (m, 1H) 2,63-2,71 (m, 2H) 2,73 (s, 1H) 2,75-2,91 (m, 4H) 3,27-3,41 (m, 4H) 3,44-3,52 (m, 1H) 3,63 (d, J=11,81 Hz, 1H) 4,21-4,70 (m, 3H) 4,87 (d, J=9,06 Hz, 1H) 5,39 (d, J=4,29 Hz, 1H) 5,73-5,86 (m, 1H)
83	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-[(1-metil-pirolidin-2-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 684. Observado: 685 (M+H) <sup>+</sup> .	0,58-0,61 (m, 3H) 0,62 (s, 3H) 0,65 (d, J=7,03 Hz, 3H) 0,73 (d, J=6,32 Hz, 3H) 0,79 (d, J=6,48 Hz, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,10-1,23 (m, 3H) 1,22-1,53 (m, 6H) 1,53-1,73 (m, 5H) 1,80-1,87 (m, 1H) 1,88 (s, 3H) 1,90-1,98 (m, 2H) 2,00-2,22 (m, 3H) 2,29-2,40 (m, 1H) 2,57-2,64 (m, 1H) 2,71 (s, 3H) 2,74-2,83 (m, 1H) 2,97-3,36 (m, 6H) 3,38-3,46 (m, 1H) 3,54-3,80 (m, 4H) 4,86 (d, J=8,90 Hz, 1H) 5,32-5,37 (m, 1H) 5,67-5,78 (m, 1H)
84	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : 684. Observado: 685 (M+H) <sup>+</sup> .	0,61 (s, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,09 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,17-1,27 (m, 3H) 1,29-1,47 (m, 3H) 1,48-1,62 (m, 3H) 1,63-1,82 (m, 7 H) 1,86-1,90 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,96-2,03 (m, 1H) 2,06-2,16 (m, 1H) 2,32-2,49 (m, 2H) 2,71 (s, 3H) 2,82 (s, 1H) 2,97-3,05 (m, 1H) 3,11-3,24 (m, 3H) 3,28-3,41 (m, 4H) 3,46-3,51 (m, 1H) 3,58-3,67 (m, 1H) 4,88 (d, J=9,01 Hz, 1H) 5,39 (s, 1H) 5,77-5,87 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>C</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
85	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>38</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>8</sub> : 659. Observado: 660 (M+H) <sup>+</sup> .	0,63 (d, J=2,86 Hz, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,01 (dd, J=6,43, 1,48 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,17-1,26 (m, 3H) 1,28-1,47 (m, 3H) 1,48-1,80 (m, 6H) 1,85-1,89 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,96-2,18 (m, 2H) 2,34-2,49 (m, 1H) 2,81 (s, 1H) 2,86-2,97 (m, 1H) 3,22-3,29 (m, 2H) 3,31 (d, J=2,97 Hz, 3H) 3,33-3,40 (m, 2H) 3,40-3,59 (m, 3H) 3,66 (dd, J=12,06, 4,53 Hz, 1H) 4,92 (d, J=9,12 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,27 Hz, 1H) 5,75-5,87 (m, 1H)
86	ácido (1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>aR</i> , 6 <i>aS</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 10 <i>aR</i> , 10 <i>bR</i> , 12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilciclopentilamino)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>40</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>7</sub> : 669. Observado: 670 (M+H) <sup>+</sup> .	0,63 (s, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,76 Hz, 3H) 0,90 (dd, J=7,03, 1,70 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,18-1,27 (m, 3H) 1,29-1,47 (m, 5H) 1,48-1,62 (m, 3H) 1,62-1,81 (m, 7 H) 1,85-1,89 (m, 1H) 1,92 (d, J=2,31 Hz, 3H) 1,96-2,16 (m, 3H) 2,36-2,47 (m, 1H) 2,81 (s, 1H) 2,86-2,94 (m, 1H) 3,28-3,53 (m, 5H) 3,61-3,69 (m, 1H) 4,91 (dd, J=9,39, 1,92 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,33 Hz, 1H) 5,76-5,88 (m, 1H)

Ejemplo 87: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-guanidino-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

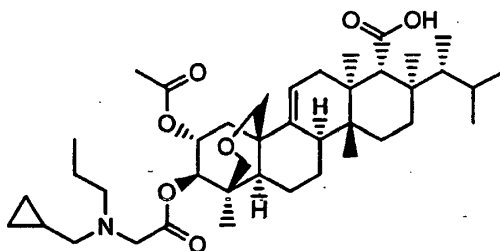


5 Se cargó un matraz con el compuesto del ejemplo 74 (76 mg, 0,11 mmol) y 1*H*-pirazol-carboxamida (0,11 mmol) en DMF (1,5 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 48 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 78:20:2). El material deseado (73 mg) se disolvió en MeOH (3 ml) con dos gotas de DCM añadidas para ayudar a la disolución. 10 Se añadió PdOH (70 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 min y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 83:15:2) para dar el compuesto del título (26 mg). Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>55</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 629. Observado: 630 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 0,72 (s, 3H) 0,77 (s, 3H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,83 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,27 (s, 2H) 1,39-1,65 (m, J=75,51 Hz, 4H) 1,66-1,87 (m, 5H) 1,97 (s, 1H) 2,06-2,25 (m, 3H) 2,34-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,40-3,60 15

(m, 5H) 3,69 (d, J=12,01 Hz, 1H) 4,11 (dd, 2H) 3,99-4,21 (m, 2H) 5,50 (s, 1H) 5,81 (s, 1H) 6,75 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 88: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

5



Etapa 1:

Se añadieron ácido cloroacético (4,2 mmol), DCC (4,2 mmol) y DMAP (4,2 mmol) a una solución del compuesto intermedio 1 (1,03 g) en THF (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; heptano:EtOAc 85:15 después 70:30 ) para dar el compuesto del título (1,1 g).

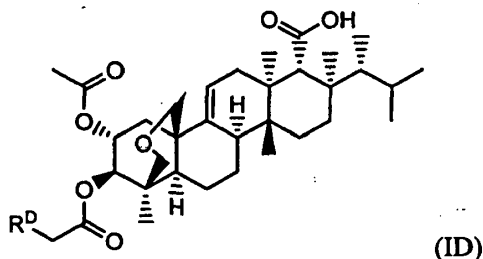
10

Etapa 2:

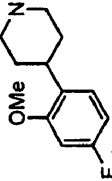
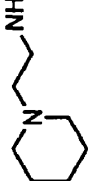

Se añadieron ciclopropilmetilpropilamina (0,2 mmol) y TEA (0,4 mmol) a una solución del cloroacetato de la etapa 1 (19 mg, 0,027 mmol) en THF (1 ml). La solución de la reacción se calentó a 65°C durante 16 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O 70:30 a 100:0). El producto se recogió de varias fracciones relevantes y se volvió a disolver en MeOH (1,5 ml). Se añadió PdOH (30 mg) y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, y la reacción se consideró completa por análisis de TLC. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (8 mg). Calculado para C<sub>41</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>7</sub>: 683. Observado: 684 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,19 (s, 2H) 0,52-0,60 (m, J=6,04 Hz, 2H) 0,63 (s, 3H) 0,69 (s, 3H) 0,73 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,81 Hz, 3H) 0,88-0,93 (m, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,16 (s, 3H) 1,18-1,27 (m, 4H) 1,29-1,48 (m, 4H) 1,48-1,68 (m, 3H) 1,69-1,81 (m, 4H) 1,85-1,90 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,93-1,95 (m, 1H) 1,97-2,04 (m, 1H) 2,07-2,15 (m, 1H) 2,38-2,47 (m, 1H) 2,83 (s, 1H) 2,84-2,91 (m, 1H) 3,35 (t, J=12,20 Hz, 2H) 3,45-3,53 (m, 2H) 3,64 (d, J=11,92 Hz, 1H) 3,71-3,83 (m, 2H) 4,89 (d, J=9,39 Hz, 1H) 5,41 (d, J=4,61 Hz, 1H) 5,72-5,86 (m, 1H).

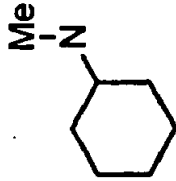
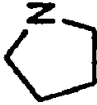
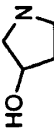
25

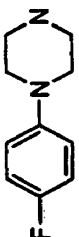
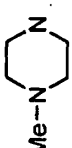


De una forma similar a la descrita en el ejemplo 88, usando una amina adecuada, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (ID), donde el grupo R<sup>D</sup> está conectado al resto de la molécula por un enlace al N más a la derecha mostrado en el grupo R<sup>D</sup>:

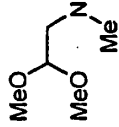

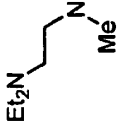



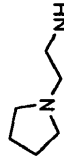



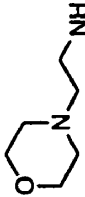
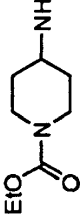
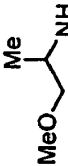
Ejemplo nº	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d <sub>4</sub> ) δ
89	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico	$\text{HOH}_2\text{CH}_2\text{C}$ $\text{HOH}_2\text{CH}_2\text{C}$	Calculado C <sub>38</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 675. 676	0,63 (s, 3H) 0,67 (s, 3H) 0,70 (d, J=7,09 Hz, 3H) 0,78 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,84 (d, J=6,70 Hz, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,16-1,26 (m, 3H) 1,27-1,60 (m, 5H) 1,61-1,79 (m, 4H) 1,83-1,89 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,94-2,21 (m, 6H) 2,33-2,44 (m, 1H) 2,78 (s, 1H) 3,21-3,54 (m, 4H) 3,57-3,67 (m, 1H) 3,81-3,98 (m, 3H) 4,04-4,18 (m, 2H) 4,87 (d, J=8,84 Hz, 1H) 5,38 (s, 1H) 5,72-5,85 (m, 1H)
90	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperidin-1-il]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>45</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 762. 763	0,68 (s, 6H) 0,71 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,79 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,84 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,09 (s, 3H) 1,14 (s, 3H) 1,16-1,26 (m, 3H) 1,28-1,67 (m, 6H) 1,68-1,79 (m, 3H) 1,85-1,92 (m, 1H) 1,94 (s, 3H) 1,98-2,16 (m, 2H) 2,32-2,45 (m, 1H) 2,80 (s, 1H) 3,42 (d, 12H) 3,67 (d, J=12,14 Hz, 2H) 3,82 (s, 3H) 4,92 (d, J=8,95 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,11 Hz, 1H) 5,74-5,88 (m, 1H) 6,76-7,12 (m, 4H)
91	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-piperidin-1-ietilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 698. 699	0,73-0,76 (m, 3H) 0,76-0,80 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,70 Hz, 3H) 0,91 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,22 (s, 3H) 1,24-1,36 (m, 3H) 1,38-1,71 (m, 5H) 1,72-1,90 (m, 3H) 1,91-2,00 (m, 6H) 2,02 (s, 3H) 2,10-2,26 (m, 2H) 2,43-2,53 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,41-3,78 (m, 14H) 4,08-4,28 (m, 2H) 5,03 (d, J=9,17 Hz, 1H) 5,51 (d, J=5,60 Hz, 1H) 5,83-5,92 (m, 1H)
92	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-imidazol-1-ipropilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 695. 696	0,59 (s, 3H) 0,67 (s, 3H) 0,70 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,78 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,84 (d, J=6,59 Hz, 3H) 1,08 (s, 3H) 1,14 (s, 3H) 1,16-1,25 (m, 3H) 1,26-1,45 (m, 2H) 1,46-1,60 (m, 3H) 1,61-1,80 (m, 3H) 1,89 (s, 3H) 1,90-1,94 (m, 1H) 1,95-2,02 (m, 2H) 2,05-2,19 (m, 2H) 2,29-2,51 (m, 4H) 2,66-2,77 (m, 1H) 2,78 (s, 1H) 3,27-3,71 (m, 5H) 4,03-4,26 (m, 2H) 4,81-4,93 (m, 1H) 5,35-5,45 (m, 1H) 5,73-5,88 (m, 1H) 7,00-7,07 (m, 1H) 7,12 (s, 1H) 8,03 (d, J=8,57 Hz, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
93	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(ciclohexilmetilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>41</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 683 684	0,63 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,09 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,11-1,14 (m, 1H) 1,15 (s, 3H) 1,16-1,26 (m, 5H) 1,26-1,47 (m, 5H) 1,48-1,84 (m, 9H) 1,85-1,90 (m, 3H) 1,91 (s, 3H) 1,95-2,03 (m, 1H) 2,06-2,16 (m, 1H) 2,39 (dd, J=13,40, 7,20 Hz, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,80 (s, 1H) 3,28-3,39 (m, 2H) 3,44 (s, 1H) 3,48 (d, J=11,65 Hz, 1H) 3,51-3,60 (m, 1H) 3,64 (d, J=12,09 Hz, 1H) 4,89 (d, J=9,06 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,60 Hz, 1H) 5,73-5,86 (m, 1H)
94	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-pirrolidin-1-il-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 641. 642	0,65 (s, 6H) 0,68 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,76 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,06 (s, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,13-1,22 (m, 3H) 1,24-1,64 (m, 6H) 1,65-1,75 (m, 3H) 1,82-1,90 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,93-2,00 (m, 1H) 2,02-2,18 (m, 4H) 2,27-2,37 (m, 1H) 2,68-2,84 (m, 5H) 2,89-3,07 (m, 2H) 3,26-3,38 (m, 2H) 3,40-3,48 (m, 1H) 3,59-3,71 (m, 1H) 3,76-4,14 (m, 3H) 4,86 (d, J=8,52 Hz, 1H) 5,37 (d, J=5,11 Hz, 1H) 5,69-5,85 (m, 1H)
95	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 657. 658	0,64 (d, J=2,97 Hz, 3H) 0,66 (s, 3H) 0,69 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,77 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,07 (s, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,14-1,23 (m, 3H) 1,25-1,58 (m, 6H) 1,59-1,78 (m, 4H) 1,83-1,91 (m, 2H) 1,93 (s, 3H) 1,94-2,01 (m, 2H) 2,05-2,24 (m, 2H) 2,31-2,40 (m, 1H) 2,77 (s, 1H) 2,79-2,91 (m, 2H) 3,05-3,23 (m, 2H) 3,33 (t, J=11,45 Hz, 2H) 3,42-3,49 (m, 1H) 3,61-3,87 (m, 3H) 4,39-4,48 (m, 1H) 4,88 (d, J=8,73 Hz, 1H) 5,38 (d, J=5,49 Hz, 1H) 5,73-5,84 (m, 1H)

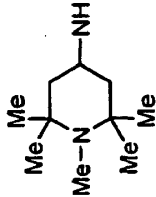
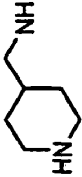
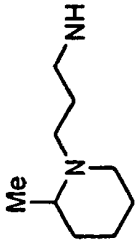
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
96	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>44</sub> H <sub>63</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : 750 751	0,68 (s, 6H) 0,71 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,79 (d, J=6,43 Hz, 3H) 0,84 (d, J=6,59 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,14 (s, 3H) 1,17-1,27 (m, 3H) 1,28-1,68 (m, 7H) 1,68-1,81 (m, 3H) 1,84-1,93 (m, 2H) 1,95 (s, 3H) 2,05-2,14 (m, 1H) 2,31-2,44 (m, 1H) 2,80 (s, 1H) 4,85-4,96 (m, J=7,58 Hz, 14H) 5,39 (s, 1H) 5,75-5,89 (m, 1H) 6,91-7,09 (m, 4H)
97	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>39</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : 670 671	0,60 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,79 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,81 Hz, 3H) 1,09 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,17-1,26 (m, 3H) 1,27-1,47 (m, 3H) 1,47-1,68 (m, 3H) 1,67-1,78 (m, 3H) 1,88 (s, 3H) 1,91-2,03 (m, 2H) 2,08-2,18 (m, 1H) 2,32-2,41 (m, 1H) 2,43 (s, 3H) 2,60-2,92 (m, 9H) 3,22 (d, J=2,20 Hz, 1H) 3,33 (dd, J=17,28, 12,44 Hz, 2H) 3,49 (d, J=11,54 Hz, 1H) 3,62 (d, J=11,98 Hz, 1H) 4,87 (d, J=9,06 Hz, 1H) 5,43 (d, J=5,27 Hz, 1H) 5,72-5,84 (m, 1H)
98	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-morfolin-4-il-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>58</sub> NO <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : 657 658	0,69 (s, 6H) 0,72 (d, J=7,09 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,65 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,14 (s, 3H) 1,17-1,26 (m, 3H) 1,29-1,68 (m, 7H) 1,68-1,82 (m, 3H) 1,86-1,90 (m, 1H) 1,94 (s, 3H) 1,96-2,05 (m, 1H) 2,06-2,15 (m, 1H) 2,29-2,43 (m, 1H) 2,81 (s, 1H) 3,27-3,52 (m, 8H) 3,61-3,91 (m, 3H) 3,96-4,19 (m, 3H) 4,90 (d, J=8,52 Hz, 1H) 5,40 (s, 1H) 5,74-5,87 (m, 1H)
99	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-dimetilamino-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>57</sub> NO <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : 615 616	0,61-0,66 (m, 6H) 0,67 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,76 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,81 (d, J=6,70 Hz, 3H) 1,06 (s, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,13-1,23 (m, 3H) 1,25-1,64 (m, 6H) 1,65-1,75 (m, 3H) 1,80-1,86 (m, 1H) 1,90 (s, 3H) 1,92-2,00 (m, 1H) 2,03-2,12 (m, 1H) 2,29-2,38 (m, 1H) 2,75 (s, 1H) 2,87-3,00 (m, 6H) 3,26-3,38 (m, 2H) 3,40-3,48 (m, 1H) 3,61 (d, J=11,87 Hz, 1H) 3,81-4,09 (m, 2H) 4,87 (d, J=8,68 Hz, 1H) 5,37 (d, J=5,16 Hz, 1H) 5,69-5,81 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
100	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aR, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(2,2-dimetoxietil)metil-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>39</sub> H <sub>63</sub> NO <sub>9</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,62 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,17-1,26 (m, 3H) 1,28-1,47 (m, 3H) 1,48-1,79 (m, 6H) 1,84-1,89 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,95-2,05 (m, 2H) 2,06-2,15 (m, 1H) 2,36-2,45 (m, 1H) 2,55 (s, 3H) 2,81 (s, 1H) 2,81-2,87 (m, 2H) 3,34 (s, 7 H) 3,44-3,55 (m, 2H) 3,64 (d, J=11,98 Hz, 1H) 4,51-4,65 (m, 1H) 4,90 (d, J=9,12 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,55 Hz, 1H) 5,74-5,86 (m, 1H)
101	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aR, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(etil-metil-amino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>37</sub> H <sub>59</sub> NO <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,62 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,72 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,80 (d, J=6,70 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,11-1,14 (m, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,17-1,26 (m, 3H) 1,28-1,46 (m, 3H) 1,46-1,79 (m, 6H) 1,85-1,89 (m, 1H) 1,92 (s, 3H) 1,95-2,05 (m, 1H) 2,06-2,17 (m, 1H) 2,36-2,43 (m, 1H) 2,48 (s, 3H) 2,76 (d, J=7,14 Hz, 2H) 2,80 (s, 1H) 3,27-3,40 (m, 2H) 3,40-3,45 (m, 2H) 3,45-3,53 (m, 1H) 3,64 (d, J=11,98 Hz, 1H) 4,90 (d, J=9,12 Hz, 1H) 5,40 (d, J=5,66 Hz, 1H) 5,74-5,86 (m, 1H)
102	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aR, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(2-dietilamino-etil)metilamino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,62 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,71 (d, J=7,09 Hz, 3H) 0,79 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,76 Hz, 3H) 1,00 (t, J=7,11 Hz, 3H) 1,10 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,17-1,29 (m, J=7,14, 7,14 Hz, 9 H) 1,29-1,46 (m, 3H) 1,48-1,80 (m, 5H) 1,85-1,89 (m, 1H) 1,91 (s, 3H) 1,95-2,03 (m, 1H) 2,07-2,18 (m, 1H) 2,32-2,43 (m, 1H) 2,53-2,68 (m, 3H) 2,79 (s, 1H) 2,89-3,09 (m, 8 H) 3,28-3,40 (m, 4H) 3,44-3,51 (m, 1H) 3,63 (d, J=12,03 Hz, 1H) 4,87 (d, J=0,6 Hz, 1H) 5,39 (d, J=5,55 Hz, 1H) 5,74-5,85 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
103	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-etil-piperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,59 (s, 3H) 0,68 (s, 3H) 0,71 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,79 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,85 (d, J=6,70 Hz, 3H) 1,09 (s, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,16-1,27 (m, 6H) 1,28-1,46 (m, 3H) 1,45-1,80 (m, 6H) 1,87 (s, 3H) 1,91-2,03 (m, 2H) 2,08-2,20 (m, 1H) 2,31-2,42 (m, 1H) 2,53-3,00 (m, 11 H) 3,13-3,28 (m, 2H) 3,33 (dd, J=17,72, 12,06 Hz, 2H) 3,49 (d, J=11,59 Hz, 1H) 3,62 (d, J=11,98 Hz, 1H) 4,86 (d, J=9,01 Hz, 1H) 5,44 (d, J=5,49 Hz, 1H) 5,72-5,84 (m, 1H)
104	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,64 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,20-1,29 (m, 3H) 1,30-1,48 (m, 3H) 1,50-1,70 (m, 3H) 1,71-1,81 (m, 3H) 1,82-1,92 (m, 2H) 1,94 (s, 3H) 1,99-2,06 (m, 1H) 2,13-2,20 (m, 1H) 2,37 (s, 1H) 2,38-2,45 (m, 1H) 2,70-3,08 (m, 9 H) 3,28-3,45 (m, 4H) 3,48-3,55 (m, 1H) 3,67 (t, J= 12,18 Hz, 1H) 4,90 (d, J=9,09 Hz, 1H) 5,44 (s, 1H) 5,76-5,88 (m, 1H)
105	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>41</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,64-0,69 (m, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,30 (m, 4H) 1,30-1,49 (m, 3H) 1,48-1,73 (m, 4H) 1,72-1,82 (m, 2H) 1,82-1,93 (m, 3H) 1,93-1,97 (m, 1H) 1,98 (s, 3H) 2,00-2,09 (m, 1H) 2,09-2,22 (m, 1H) 2,35-2,48 (m, 3H) 2,68-2,78 (m, 2H) 2,85 (s, 1H) 3,29-3,45 (m, 6H) 3,47-3,58 (m, 3H) 3,67-3,76 (m, 1H) 4,76-4,92 (m, 2H) 4,94 (d, J=9,16 Hz, 1H) 5,43 (d, J=5,74 Hz, 1H) 5,78-5,91 (m, 1H)



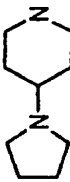
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
106	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 700 701	0,65 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,02 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,47 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,59 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,29 (m, 3H) 1,30-1,49 (m, 3H) 1,51-1,71 (m, 4H) 1,72-1,84 (m, 3H) 1,87-1,93 (m, 1H) 1,95 (s, 3H) 1,98-2,06 (m, 1H) 2,08-2,18 (m, 1H) 2,37-2,61 (m, 7H) 2,63-2,74 (m, 2H) 2,82 (s, 1H) 3,27-3,43 (m, 2H) 3,44 (s, 2H) 3,51 (d, J=11,54 Hz, 1H) 3,67 (d, J=12,02 Hz, 1H) 3,69-3,77 (m, 4H) 4,93 (d, J=9,09 Hz, 1H) 5,43 (d, J=4,09 Hz, 1H) 5,76-5,90 (m, 1H)
107	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-amino-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>42</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 742. 743	0,65 (s, 3H) 0,72 (s, 2H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,19-1,28 (m, 3H) 1,24 (t, J=7,11 Hz, 3H) 1,28-1,49 (m, 5H) 1,51-1,72 (m, 4H) 1,71-1,84 (m, 5H) 1,88-1,92 (m, 1H) 1,95 (s, 3H) 1,98-2,02 (m, 1H) 2,10-2,18 (m, 1H) 2,43 (dd, J=13,43, 7,20 Hz, 1H) 2,56-2,65 (m, 1H) 2,84 (s, 3H) 3,35 (d, J=11,41 Hz, 1H) 3,39 (d, J=10,32 Hz, 1H) 3,45 (d, J=1,95 Hz, 2H) 3,51 (d, J=11,60 Hz, 1H) 3,66 (d, J=12,02 Hz, 1H) 3,99-4,08 (m, 2H) 4,10 (q, J=7,10 Hz, 2H) 4,93 (d, J=9,16 Hz, 1H) 5,43 (d, J=5,68 Hz, 1H) 5,80-5,90 (m, 1H)
108	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>61</sub> NO <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 659. 660	0,65 (d, J=3,54 Hz, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,00 (t, J=6,68 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,29 (m, 3H) 1,32-1,48 (m, 3H) 1,50-1,71 (m, 3H) 1,72-1,81 (m, 3H) 1,88-1,93 (m, 1H) 1,95 (s, 3H) 1,99-2,06 (m, 1H) 2,09-2,18 (m, 1H) 2,40-2,49 (m, 1H) 2,84 (s, 1H) 2,86-2,92 (m, 1H) 3,20-3,32 (m, 2H) 3,33 (d, J=3,23 Hz, 3H) 3,35-3,47 (m, 3H) 3,47-3,57 (m, 2H) 3,68 (dd, J=11,93, 6,56 Hz, 1H) 4,94 (d, J=9,22 Hz, 1H) 5,43 (d, J=5,62 Hz, 1H) 5,79-5,89 (m, 1H)

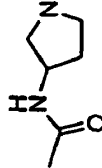
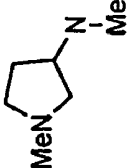

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
109	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-metilaminoacetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>35</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,65 (s, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,71 Hz, 3H) 0,89 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,31 (m, 4H) 1,32-1,51 (m, 3H) 1,52-1,71 (m, 3H) 1,73-1,83 (m, 3H) 1,89-1,93 (m, 1H) 1,96 (s, 3H) 2,10-2,19 (m, 1H) 2,41 (s, 3H) 2,42-2,48 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 3,32-3,44 (m, J=11,35 Hz, 4H) 3,52 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,68 (d, J=11,96 Hz, 1H) 4,94 (d, J=9,09 Hz, 1H) 5,44 (d, J=5,86 Hz, 1H) 5,79-5,89 (m, 1H)
110	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-dimetilaminoetilamino)acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,65 (s, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,89 (d, J=6,71 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,32 (m, 3H) 1,33-1,50 (m, 3H) 1,50-1,71 (m, 4H) 1,72-1,81 (m, 3H) 1,89-1,93 (m, 1H) 1,94 (s, 3H) 1,98-2,03 (m, 1H) 2,12-2,19 (m, 1H) 2,25-2,35 (m, 6H) 2,39-2,57 (m, 2H) 2,66-2,74 (m, 1H) 2,83 (s, 1H) 3,30-3,45 (m, 4H) 3,51 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,67 (d, J=11,72 Hz, 1H) 4,88-4,95 (m, 1H) 5,44 (d, J=5,68 Hz, 1H) 5,79-5,88 (m, 1H)
111	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-isopropoxipropilamino)acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>65</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,65 (s, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,20 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,71 Hz, 3H) 0,89 (d, J=6,84 Hz, 3H) 1,13 (d, J=5,98 Hz, 9 H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,30 (m, 3H) 1,32-1,51 (m, 3H) 1,51-1,65 (m, 3H) 1,66-1,81 (m, 5H) 1,88-1,93 (m, 1H) 1,95 (s, 3H) 2,00-2,05 (m, 1H) 2,10-2,18 (m, 1H) 2,45 (dd, J=13,43, 7,26 Hz, 1H) 2,64-2,73 (m, 2H) 2,86 (s, 1H) 3,26-3,58 (m, 8 H) 3,67 (d, J=11,96 Hz, 1H) 4,94 (d, J=8,79 Hz, 1H) 5,43 (d, J=5,80 Hz, 1H) 5,80-5,89 (m, 1H)

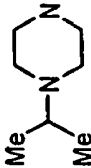
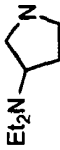
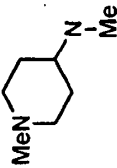
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
112	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-acetoxi)-8-((1R)-1,2-dimetilpropil)-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>44</sub> H <sub>72</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 740 741	0,67 (s, 3H) 0,74 (s, 3H) 0,77 (d, 3H) 0,84 (d, 3H) 0,91 (d, 3H) 1,14 (s, 3H) 1,20 (s, 3H) 1,23-1,40 (m, 6H) 1,40-1,51 (m, 6H) 1,51-1,66 (m, 4H) 1,66-1,74 (m, 4H) 1,66-1,87 (m, 4H) 1,90-1,96 (m, 2H) 2,00-2,11 (m, 2H) 2,12-2,23 (m, 1H) 2,30-2,56 (m, 3H) 2,82-2,86 (m, 1H) 2,86-2,95 (m, 1H) 3,32-3,44 (m, 2H) 3,47 (d, 1H) 3,53 (d, 1H) 3,69 (d, 1H) 4,94 (d, 1H) 5,44 (m, 1H)
113	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 684. 685	0,66 (s, 3H) 0,74 (s, 3H) 0,78 (d, 3H) 0,84 (d, 3H) 0,92 (d, 3H) 1,15 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 1,23-1,30 (m, 5H) 1,30-1,52 (m, 2H) 1,52-1,85 (m, 6H) 1,97 (s, 3H) 2,02-2,07 (m, 2H) 2,08 (s, 3H) 2,11-2,25 (m, 2H) 2,24-2,60 (m, 8H) 2,60-2,73 (m, 1H) 2,80-3,01 (m, 2H) 3,21-3,30 (s, 1H) 3,31-3,45 (m, 2H) 3,55 (d, 1H) 3,69 (d, 1H) 4,95 (d, 1H) 5,46 (s, 1H) 5,72-6,01 (m, 1H)
114	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>43</sub> H <sub>70</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> , para 726. 727	0,63 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, 3H) 0,84 (d, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,29 (m, 5H) 1,30-1,48 (m, 5H) 1,50-1,64 (m, 3H) 1,64-1,87 (m, 9H) 1,92 (s, 3H) 1,93 (s, 3H) 1,94-1,97 (m, 2H) 1,99 (s, 3H) 2,01-2,07 (m, 2H) 2,10-2,23 (m, 1) 2,38-2,48 (m, 1H) 2,53-2,68 (m, 3H) 2,75-2,83 (m, 2H) 2,84-2,92 (m, 1H) 2,93-3,01 (m, 1H) 3,02-3,12 (m, 1H) 3,35 (d, J=11,84 Hz, 2H) 3,37-3,42 (m, 3H) 3,50 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,66 (d, J=12,09 Hz, 1H) 4,91 (d, J=8,91 Hz, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,78-5,89 (m, 1H)

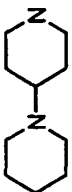


Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
115	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-metilamino-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>38</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : para 658 659	0,64 (s, 3H) 0,72 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,24 (d, J=7,45 Hz, 3H) 1,31-1,40 (m, 2H) 1,39-1,49 (m, 2H) 1,51-1,65 (m, 2H) 1,65-1,71 (m, 1H) 1,71-1,83 (m, 4H) 1,83-1,90 (m, 1H) 1,90-1,94 (m, 1H) 1,95 (s, 1H) 1,96 (s, 3H) 1,99-2,03 (m, 1H) 2,09-2,24 (m, 2H) 2,34 (s, 1H) 2,43 (s, 1H) 2,54-2,59 (m, 1H) 2,67 (s, 1H) 2,73-2,80 (m, 1H) 2,84 (s, 1H) 3,25 (d, J=9,03 Hz, 1H) 3,33-3,47 (m, 3H) 3,51 (d, J=11,47 Hz, 1H) 3,66 (d, J=11,72 Hz, 1H) 4,91 (d, J=8,85 Hz, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,77-5,92 (m, 1H)
116	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dimetilamino-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : para 672 673	0,64 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,29 (m, 3H) 1,31-1,38 (m, 1H) 1,38-1,48 (m, 2H) 1,50-1,63 (m, 2H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,71-1,84 (m, 5H) 1,93 (s, 3H) 1,95 (d, J=6,71 Hz, 1H) 2,00 (s, 3H) 2,04-2,08 (m, 1H) 2,10-2,22 (m, 1H) 2,34 (s, 1H) 2,43 (s, 6H) 2,59-2,75 (m, 2H) 2,80 (s, 1H) 3,27-3,45 (m, 4H) 3,51 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,66 (d, J=12,09 Hz, 1H) 4,91 (d, J=9,28 Hz, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,78-5,90 (m, 1H)
117	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-pirrolidin-1-il-propilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : para 698 699	0,63 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,19-1,29 (m, 3H) 1,30-1,37 (m, 1H) 1,38-1,48 (m, 2H) 1,48-1,63 (m, 3H) 1,63-1,85 (m, 6H) 1,85-1,92 (m, 2H) 1,92 (s, 3H) 1,93-1,98 (m, 4H) 1,99 (s, 3H) 2,01-2,07 (m, 2H) 2,11-2,22 (m, 1H) 2,37-2,48 (m, 1H) 2,56-2,72 (m, 2H) 2,79 (s, 1H) 2,97 (t, 1H) 3,03-3,11 (m, 2H) 3,30-3,42 (m, 4H) 3,50 (d, J=11,60 Hz, 1H) 3,65 (d, J=12,09 Hz, 1H) 4,90 (d, J=9,09 Hz, 1H) 5,35-5,49 (m, 1H) 5,78-5,87 (m, 1H)

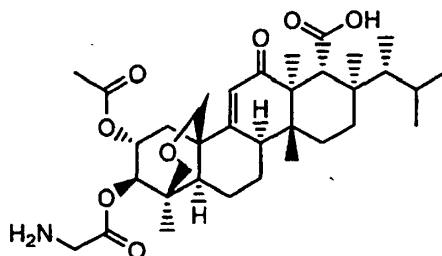
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
118	ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> ,10 <i>bR</i> ,12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : para 686 687	0,64 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,08 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,59 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,29 (m, 3H) 1,30-1,37 (m, 1H) 1,44 (t, 2H) 1,49-1,63 (m, 2H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,71-1,84 (m, 6H) 1,93 (s, 3H) 1,94-1,96 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,01-2,04 (m, 1H) 2,04-2,06 (m, 1H) 2,12-2,22 (m, 1H) 2,32 (s, 3H) 2,39-2,45 (m, 1H) 2,47 (s, 6H) 2,51 (t, 2H) 2,66-2,75 (m, 2H) 2,79 (s, 1H) 3,24 (s, 2H) 3,35 (d, J=11,96 Hz, 1H) 3,38 (d, J=12,02 Hz, 1H) 3,50 (d, J=11,60 Hz, 1H) 3,65 (d, J=12,09 Hz, 1H) 4,90 (d, J=9,09 Hz, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,76-5,89 (m, 1H)
119	ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> ,10 <i>bR</i> ,12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-[bis-(3-dimetilaminopropil)-amino]-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>44</sub> H <sub>64</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : para 757 758	0,64 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,71 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,21-1,30 (m, 3H) 1,30-1,38 (m, 1H) 1,38-1,47 (m, 2H) 1,50-1,62 (m, 2H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,71-1,84 (m, 6H) 1,89 (s, 3H) 1,91-2,09 (m, 4H) 2,14-2,25 (m, 1H) 2,32-2,46 (m, 2H) 2,49 (s, 12H) 2,55-2,64 (m, 4H) 2,67-2,84 (m, 4H) 3,30-3,43 (m, 4H) 3,51 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,64 (d, J=11,84 Hz, 1H) 4,87 (d, J=9,16 Hz, 1H) 5,45-5,53 (m, 1H) 5,77-5,91 (m, 1H)
120	ácido (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,6 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> ,10 <i>bR</i> ,12 <i>aR</i> )-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1 <i>R</i> )-1,2-dimetilpropil]-1,6 <i>a</i> ,8,10 <i>a</i> -tetrametil-1,3,4,6,6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,10 <i>b</i> ,11,12,12 <i>a</i> -tetradecahidro-2 <i>H</i> -1,4 <i>a</i> -(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>43</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> : para 724 725	0,62 (s, 3H) 0,70 (s, 3H) 0,73 (d, J=7,20 Hz, 3H) 0,81 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,21-1,29 (m, 3H) 1,29-1,37 (m, 1H) 1,37-1,47 (m, 2H) 1,49-1,59 (m, 2H) 1,62-1,82 (m, 7H) 1,86-1,94 (m, 9H) 1,95-2,05 (m, 4H) 2,14-2,23 (m, 1H) 2,24-2,34 (m, 2H) 2,35-2,45 (m, 1H) 2,71-2,81 (m, 2H) 2,87-3,09 (m, 6H) 3,23 (q, 2H) 3,33 (d, J=11,96 Hz, 1H) 3,38 (d, J=12,76 Hz, 1H) 3,50 (d, J=11,60 Hz, 1H) 3,64 (d, J=11,96 Hz, 1H) 4,89 (d, J=9,16 Hz, 1H) 5,42 (s, 1H) 5,77-5,88 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
121	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-acetilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>62</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,64 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,71 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,28 (m, 3H) 1,31-1,39 (m, 1H) 1,39-1,49 (m, 2H) 1,51-1,64 (m, 2H) 1,64-1,84 (m, 5H) 1,89-1,92 (m, 1H) 1,94 (s, 3H) 1,95 (s, 3H) 1,99-2,07 (m, 2H) 2,11-2,19 (m, 1H) 2,21-2,31 (m, 1H) 2,37-2,48 (m, 2H) 2,62-2,71 (m, 1H) 2,82 (s, 1H) 2,82-2,97 (m, 1H) 3,04-3,18 (m, 1H) 3,30-3,45 (m, 4H) 3,50 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,65 (d, J=13,67 Hz, 1H) 4,46-4,56 (m, 1H) 4,91 (d, J=8,85 Hz, 1H) 5,38-5,47 (m, 1H) 5,80-5,89 (m, 1H) 6,77-6,91 (m, 1H)
122	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,5,5a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,64 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,29 (m, 3H) 1,32-1,38 (m, 1H) 1,39-1,48 (m, 2H) 1,51-1,63 (m, 2H) 1,65-1,70 (m, 1H) 1,72-1,81 (m, 3H) 1,90-1,93 (m, 2H) 1,93 (d, J=2,01 Hz, 3H) 1,98-2,09 (m, 3H) 2,11-2,20 (m, 1H) 2,34 (d, J=3,30 Hz, 3H) 2,39-2,46 (m, 1H) 2,51 (d, J=4,46 Hz, 3H) 2,58-2,71 (m, 1H) 2,77-2,84 (m, 2H) 2,96-3,07 (m, 1H) 3,08-3,17 (m, 1H) 3,26-3,45 (m, 5H) 3,50 (d, J=11,60 Hz, 1H) 3,65 (d, J=12,02 Hz, 1H) 4,89 (dd, J=9,34, 4,21 Hz, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,78-5,87 (m, 1H)
123	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>40</sub> H <sub>64</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,63 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,71 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,28 (m, 3H) 1,31-1,38 (m, 1H) 1,39-1,49 (m, 1H) 1,51-1,64 (m, 2H) 1,64-1,71 (m, 1H) 1,72-1,81 (m, 3H) 1,88-1,98 (m, 2H) 1,93 (s, 3H) 1,99-2,11 (m, 3H) 2,12-2,21 (m, 1H) 2,40 (d, J=9,52 Hz, 6H) 2,64-2,86 (m, 3H) 2,80 (s, 1H) 2,86-2,94 (m, 1H) 3,19-3,44 (m, 4H) 3,47 (s, 1H) 3,51 (d, J=11,66 Hz, 2H) 3,65 (dd, J=11,96, 3,54 Hz, 1H) 4,90 (dd, J=9,06, 3,57 Hz, 1H) 5,44 (s, 1H) 5,78-5,89 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
124	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>41</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 698. 699	0,62 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,14 (d, J=5,74 Hz, 6H) 1,18 (s, 3H) 1,19-1,29 (m, 3H) 1,28-1,37 (m, 1H) 1,38-1,47 (m, 2H) 1,49-1,69 (m, 4H) 1,69-1,81 (m, 3H) 1,88 (s, 3H) 1,91-2,08 (m, 4H) 2,12-2,23 (m, 1H) 2,32-2,45 (m, 1H) 2,59-2,95 (m, 8H) 2,98-3,11 (m, 1H) 3,22 (q, J=17,17 Hz, 2H) 3,33 (d, J=11,90 Hz, 1H) 3,37 (d, J=11,96 Hz, 1H) 3,52 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,64 (d, J=11,96 Hz, 1H) 4,88 (d, J=9,16 Hz, 1H) 5,45 (s, 1H) 5,74-5,85 (m, 1H)
125	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>42</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 712. 713	0,63 (s, 3H) 0,70 (s, 3H) 0,74 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,87 (d, J=6,71 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,15 (d, J=7,08 Hz, 6H) 1,18 (s, 3H) 1,19-1,28 (m, 3H) 1,30-1,38 (m, 1H) 1,39-1,48 (m, 2H) 1,50-1,62 (m, 2H) 1,63-1,70 (m, 1H) 1,71-1,81 (m, 3H) 1,89-1,92 (m, 1H) 1,93 (s, 3H) 1,96-2,10 (m, 5H) 2,12-2,22 (m, 1H) 2,37-2,47 (m, 1H) 2,60-2,72 (m, 1H) 2,75-2,91 5H) 2,91-2,98 (m, 1H) 3,22-3,46 (m, 4H) 3,50 (d, J=11,54 Hz, 1H) 3,54-3,61 (m, 1H) 3,64 (d, J=11,90 Hz, 1H) 4,90 (dd, J=9,06, 4,49 Hz, 1H) 5,43 (s, 1H) 5,77-5,87 (m, 1H)
126	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amino]-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>41</sub> H <sub>68</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> . para 698. 699	0,65 (s, 3H) 0,71 (s, 3H) 0,75 (d, J=7,14 Hz, 3H) 0,82 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,88 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,12 (s, 3H) 1,18 (s, 3H) 1,20-1,27 (m, 4H) 1,32-1,39 (m, 2H) 1,40-1,49 (m, 2H) 1,50-1,72 (m, 5H) 1,72-1,82 (m, 4H) 1,88-1,92 (m, 1H) 1,94 (s, 2H) 1,96 (s, 3H) 1,98-2,04 (m, 1H) 2,05 (s, 3H) 2,10-2,16 (m, 1H) 2,38 (s, 2H) 2,40-2,47 (m, 1H) 2,74 (s, 3H) 2,84 (s, 1H) 3,30-3,43 (m, 4H) 3,50 (d, J=11,60 Hz, 1H) 3,69 (d, J=11,96 Hz, 1H) 4,88 (d, J=9,34 Hz, 1H) 5,41 (s, 1H) 5,77-5,90 (m, 1H)


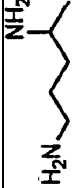
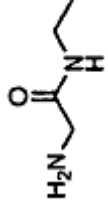
Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>D</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
127	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-[1,4]Bipiperidinil-1-il-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado C <sub>44</sub> H <sub>70</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Observado: (M+H) <sup>+</sup> .	0,60 (s, 3H) 0,70 (s, 3H) 0,73 (d, J=7,20 Hz, 3H) 0,83 (d, J=6,65 Hz, 3H) 0,86 (d, J=6,77 Hz, 3H) 1,13 (s, 3H) 1,14-1,19 (m, 1H) 1,20 (s, 3H) 1,27-1,35 (m, 2H) 1,35-1,60 (m, 6H) 1,60-1,79 (m, 10 H) 1,83 (s, 3H) 1,84-1,91 (m, 2H) 1,99 (s, 3H) 2,18-2,48 (m, 4H) 2,67-3,01 (m, 9 H) 3,18 (d, J=16,85 Hz, 1H) 3,24-3,43 (m, 3H) 3,49 (d, J=11,66 Hz, 1H) 3,64 (d, J= 11,90 Hz, 1H) 4,84 (d, J=8,97 Hz, 1H) 5,42 (s, 1H) 5,75-5,91 (m, 1H)

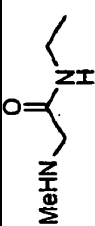
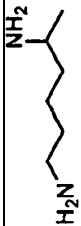
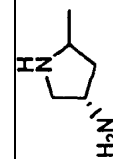
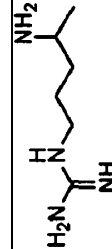
Ejemplo 128: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-aminoacetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



- 5 Se añadieron DCC (27 mg), DMAP (16 mg), y Cbz-Gly-OH (27 mg) a una solución del compuesto intermedio 3 (30 mg; 0,05 mmol) en THF (3 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h y se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se concentró, se volvió a suspender en MeOH, y se filtró a través de ACRODISC de 0,2  $\mu$ m. El filtrado se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O 40:60 a 100:0). El material purificado (20 mg) se
- 10 recogió de las fracciones relevantes y se volvió a disolver en MeOH (1,5 ml). Se añadieron EtOAc (10  $\mu$ l) y PdOH (50 mg), y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h y se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el compuesto del
- 15 título (18,4 mg). Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>8</sub>: 601. Observado: 602 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 0,76 (s, 3H) 0,79 (d, J=7,27 Hz, 3H) 0,82 (s, 3H) 0,89 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,17-1,45 (m, 3H) 1,45-1,67 (m, 2H) 1,70-1,72 (m, 1H) 1,73 (s, 3H) 1,78-1,86 (m, 1H) 1,87-1,97 (m, 4H) 1,99 (s, 6H) 2,19-2,30 (m, 1H) 2,46-2,57 (m, 1H) 2,68-2,79 (m, 1H) 3,12 (s, 1H) 3,49 (d, J=11,86 Hz, 1H) 3,52-3,64 (m, 2H) 3,73 (d, J=12,20 Hz, 1H) 3,84 (d, 1H) 3,97 (d, 1H) 5,05 (d, J=9,22 Hz, 1H) 5,80 (d, J=2,54 Hz, 1H) 5,87-6,01 (m, 1H).

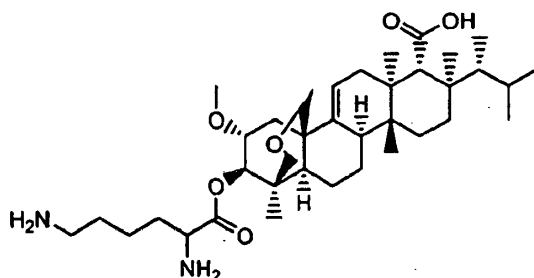
De una forma similar a la descrita en el ejemplo 128, usando un aminoácido protegido de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (IA), donde el grupo R<sup>A</sup> está conectado al resto de la molécula por el enlace más a la derecha mostrado en el grupo R<sup>A</sup>:

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>A</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
129	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(pirrolidin-2-carboniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>55</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 641. Observado: 642 (M+H) <sup>+</sup> .	0,73-0,76 (m, 3H) 0,79 (d, J=7,27 Hz, 3H) 0,82 (s, 3H) 0,89 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,16-1,53 (m, 6H) 1,53-1,68 (m, 3H) 1,69-1,72 (m, 1H) 1,73 (s, 3H) 1,75-1,86 (in, 1H) 1,87-1,96 (m, 4H) 1,99 (s, 3H) 2,02-2,19 (m, 4H) 2,20-2,31 (m, 1H) 2,43-2,61 (m, 2H) 2,68-2,77 (m, 1H) 3,12 (s, 1H) 3,33-3,46 (m, 2H) 3,48-3,64 (m, J=12,40 Hz, 3H) 3,73 (d, J=12,20 Hz, 1H) 4,38-4,50 (m, 1H) 5,05 (d, J=8,79 Hz, 1H) 5,80 (d, J=2,59 Hz, 1H) 5,88-6,00 (m, 1H)
130	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,5-diamino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2 dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 658. Observado: 659 (M+H) <sup>+</sup> .	0,74-0,81 (m, J=6,49, 6,49 Hz, 6H) 0,82 (s, 3H) 0,89 (d, J=6,74 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,15-1,45 (m, 4H) 1,45-1,51 (m, 1H) 1,51-1,68 (m, 3H) 1,70-1,72 (m, 1H) 1,73 (s, 3H) 1,76-1,85 (m, 2H) 1,86-1,98 (m, 6H) 2,00 (s, 3H) 2,02 (s, 3H) 2,13-2,28 (m, 2H) 2,41-2,56 (m, 1H) 2,69-2,78 (m, 1H) 2,97-3,08 (m, 2H) 3,12 (s, 1H) 3,48-3,64 (m, 3H) 3,72-3,82 (m, 1H) 4,07-4,23 (m, 1H) 5,07 (t, J=9,59 Hz, 1H) 5,80 (d, J=2,15 Hz, 1H) 5,90-6,07 (m, 1H)
131	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>36</sub> H <sub>54</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 658. Observado: 659 (M+H) <sup>+</sup> .	0,72-0,84 (m, 9 H) 0,89 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,14-1,25 (m, 1H) 1,29-1,45 (m, 1H) 1,44-1,65 (m, 4H) 1,73 (s, 3H) 1,75-1,84 (m, 1H) 1,87-1,97 (m, 4H) 1,99 (s, 6H) 2,18-2,30 (m, 1H) 2,45-2,56 (m, 1H) 2,69-2,78 (m, 1H) 3,12 (s, 1H) 3,49 (d, J=12,10 Hz, 1H) 3,59 (d, 4H) 3,73 (d, J=12,30 Hz, 1H) 3,80-3,89 (m, 1H) 3,97 (d, 1H) 5,05 (d, J=9,27 Hz, 1H) 5,80 (d, J=2,54 Hz, 1H) 5,87-6,00 (m, 1H)

Ejemplo n°	Nombre del compuesto	R <sup>A</sup>	Masa	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOH-d4) δ
132	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilamino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> : 672. Observado: 673 (M+H) <sup>+</sup> .	0,65 (s, 3H) 0,71 (d, J=7,08 Hz, 3H) 0,74 (s, 3H) 0,81 (d, J=6,54 Hz, 3H) 0,89 (d, J=6,74 Hz, 3H) 1,03 (s, 3H) 1,06-1,29 (m, 5H) 1,30-1,43 (m, 2H) 1,43-1,59 (m, 2H) 1,65 (s, 3H) 1,67-1,77 (m, 1H) 1,77-1,89 (m, 3H) 1,92 (s, 3H) 1,94-1,99 (m, 1H) 2,10-2,25 (m, 2H) 2,32-2,41 (m, 1H) 2,66 (s, 3H) 3,04 (s, 1H) 3,40 (d, J=11,13 Hz, 1H) 3,44-3,54 (m, 2H) 3,64 (d, J=12,40 Hz, 1H) 3,77 (s, 2H) 3,96 (d, J=8,30 Hz, 2H) 4,35-4,42 (m, 1H) 4,87 (d, J=9,08 Hz, 1H) 5,71 (s, 1H) 5,80-5,94 (m, 1H)
133	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>38</sub> H <sub>60</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 672. Observado: 673 (M+H) <sup>+</sup> .	0,76-0,80 (m, J=7,22 Hz, 3H) 0,82 (s, 3H) 0,89 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,64 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,34 (s, 3H) 1,37-1,58 (m, 8H) 1,58-1,70 (m, 7H) 1,74 (s, 3H) 1,98 (s, 3H) 2,17-2,31 (m, 1H) 2,44-2,57 (m, 1H) 2,62-2,80 (m, 1H) 3,11 (s, 1H) 3,29-3,33 (m, 2H) 3,59 (s, 5H) 3,68-3,81 (m, 1H) 4,94-5,06 (m, 2H) 5,81 (s, 1H) 5,86-6,03 (m, 1H)
134	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(4-aminopirrolidin)-2-carboniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>37</sub> H <sub>56</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> : 656. Observado: 657 (M+H) <sup>+</sup> .	0,77-0,81 (m, J=7,13 Hz, 4H) 0,82 (s, 3H) 0,89 (d, J=6,71 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,54 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,17-1,38 (m, 3H) 1,38-1,65 (m, 7H) 1,73 (s, 3H) 1,95 (s, 3H) 1,97 (s, 7H) 2,15-2,30 (m, 2H) 3,11 (s, 1H) 3,46-3,67 (m, 4H) 3,66-3,91 (m, 3H) 4,94-5,05 (m, 1H) 5,72-5,87 (m, 1H) 5,88-6,04 (m, 1H)
135	ácido (1S, 2R, 3R, 4aR, 6aS, 7R, 8R, 10aR, 10bR, 12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-5-guanidino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico		Calculado para C <sub>38</sub> H <sub>60</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> : 700. Observado: 701 (M+H) <sup>+</sup> .	0,74-0,80 (m, 3H) 0,82 (s, 3H) 0,89 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,97 (d, J=6,69 Hz, 3H) 1,11 (s, 3H) 1,18-1,63 (m, 8H) 1,73 (s, 3H) 1,75-1,94 (m, 6H) 1,99 (s, 4H) 2,10-2,34 (m, 2H) 2,42-2,56 (m, 1H) 2,67-2,78 (m, 1H) 3,11 (s, 1H) 3,17-3,40 (m, 4H) 3,46-3,63 (m, 2H) 3,68-3,81 (m, 1H) 4,00-4,25 (m, 2H) 5,03-5,14 (m, 1H) 5,79 (s, 1H) 5,88-6,08 (m, 1H)

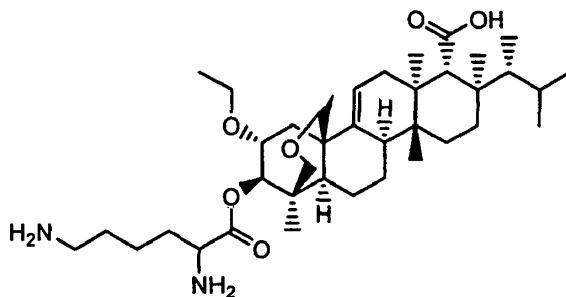


Ejemplo 136: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-2-(2,6-diaminohexanoiloxi)-3-(metoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



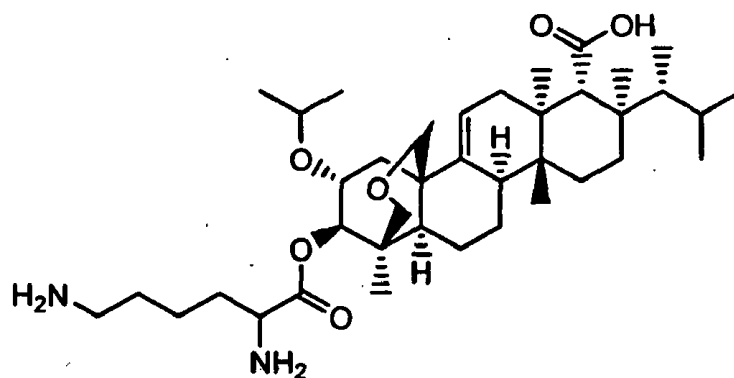
- 5 Se añadieron DCC (41 mg), DMAP (24 mg), y Cbz-Lys-OH (83 mg) a una solución del compuesto intermedio 2 (30 mg) en THF (4 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 3 h y se consideró completa por análisis de TLC. El contenido de la reacción se concentró y se volvió a suspender en MeOH. El contenido se filtró a través de un filtro ACRODISC de 0,2  $\mu\text{m}$ , y el filtrado se purificó usando HPLC de fase inversa (MeOH:H<sub>2</sub>O de 70:30 a 100:0). El producto se recogió concentrando fracciones relevantes y se disolvió en MeOH (2 ml) con 2 gotas de DCM añadido para ayudar a la disolución. Se añadieron PdOH (50 mg) y 1 gota de HOAc, y se aseguró la atmósfera de H<sub>2</sub> (balón). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h y se consideró completa por TLC. El contenido de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título (24 mg). Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 630. Observado: 631 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 0,67 (s, 3H) 0,74-0,82 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 0,93 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,26-1,36 (m, 3H) 1,39-1,46 (m, 1H) 1,46-1,67 (m, 5H) 1,67-1,76 (m, 4H) 1,77-1,90 (m, 4H) 1,93-2,05 (m, 2H) 2,08-2,18 (m, 1H) 2,17-2,28 (m, 1H) 2,52-2,64 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,94 (t, J=7,64 Hz, 2H) 3,33 (s, 3H) 3,40-3,55 (m, 3H) 3,63 (d, J=12,01 Hz, 1H) 3,86 (t, 1H) 4,25-4,39 (m, 1H) 4,81 (d, J=9,03 Hz, 1H) 5,56 (s, 1H).

- Ejemplo 137: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-2-(2,6-diaminohexanoiloxi)-3-(etoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



- El compuesto del título se obtuvo como se describe en el ejemplo 136 a partir del compuesto intermedio 2 y EtOH. Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>64</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 644. Observado: 645 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 0,68 (s, 3H) 0,79 (d, 6H) 0,87 (d, J=6,69 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 2H) 1,13 (t, J=6,98 Hz, 3H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,25-1,46 (m, 5H) 1,46-1,66 (m, 5H) 1,68-1,88 (m, 6H) 1,88-2,02 (m, 3H) 2,02-2,09 (m, 1H) 2,10-2,17 (m, 1H) 2,17-2,26 (m, 1H) 2,49-2,61 (m, 1H) 2,87 (s, 1H) 2,96 (t, J=7,71 Hz, 2H) 3,39-3,52 (m, 5H) 3,58-3,69 (m, 2H) 3,99-4,08 (m, 1H) 4,37-4,48 (m, 1H) 5,56 (d, J=5,66 Hz, 1H).

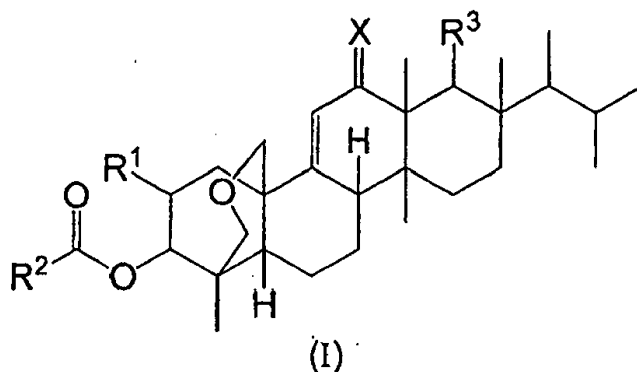
- Ejemplo 138: ácido (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*aR*, 6*aS*, 7*R*, 8*R*, 10*aR*, 10*bR*, 12*aR*)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-3-((2-metil)etoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico



5 El compuesto del título se obtuvo como se describe en el ejemplo 136 a partir del compuesto intermedio 2 y 2-propanol. Calculado para  $C_{39}H_{66}N_2O_6$ : 658. Observado: 659 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,65-0,70 (m, 3H) 0,76-0,82 (m, 6H) 0,87 (d, J=6,64 Hz, 3H) 0,92 (d, J=6,78 Hz, 3H) 1,11 (dd, J=10,88, 6,05 Hz, 6H) 1,19 (s, 3H) 1,23 (s, 3H) 1,24-1,33 (m, 4H) 1,34-1,46 (m, 2H) 1,47-1,90 (m, 12H) 1,94-1,98 (m, 1H) 1,99 (s, 3H) 2,08-2,18 (m, 2H) 2,18-2,25 (m, 1H) 2,44-2,56 (m, 1H) 2,86 (s, 1H) 2,94-3,01 (m, 2H) 3,41-3,53 (m, 3H) 3,57-3,68 (m, 1H) 3,69-3,79 (m, 1H) 4,06-4,22 (m, 1H) 4,43-4,57 (m, 1H) 5,56 (s, 1H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

- 5 X se selecciona del grupo que consiste en O y H,H;  
 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:
- a) OH,
  - b) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
  - c) O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
  - 10 d) O-heterociclilo,
  - e) OC(O)H,
  - f) OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
  - g) OC(O)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y
  - h) OC(O)-(heterociclilo),
- 15 donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:
- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
  - 20 b) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y
- dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>;
- R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:
- a) CH<sub>2</sub>OH,
  - b) CH<sub>2</sub>OC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
  - 25 c) COOH,
  - d) COOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
  - e) COO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo;
- cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
  - 30 b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

- c) OH,  
 d)  $\text{NR}^5_2$ ,  
 e)  $\text{ONR}^5_2$ ,  
 f) O-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),  
 g)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  
 h)  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ , y  
 i)

5



y

10

dicho  $\text{R}^4$  está sustituido con 0 a 4 grupos  $\text{R}^7$ ;

cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,  
 b)  $(\text{CH}_2)_{0-12}\text{R}^6$ ,  
 c)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,  
 d)  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ , y  
 e)

15



y

dicho  $\text{R}^5$  está sustituido con 0 a 13 grupos  $\text{R}^7$ ;

20

cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,  
 b) OH,  
 c) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),  
 d) O-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),  
 e) cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ),  
 f)  $(\text{CH}_2)_{0-6}$ -fenilo,  
 g) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,  
 h)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,  
 i)  $\text{NR}^8_2$ ,  
 j) halógeno, y

25

30

dicho  $\text{R}^6$  está sustituido con 0 a 13 grupos  $\text{R}^7$ ;

cada  $\text{R}^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) OH,  
 b) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),

35

- c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
d) S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,  
5 f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,  
g) C(O)R<sup>8</sup>,  
h) OC(O)R<sup>8</sup>,  
i) NR<sup>8</sup><sub>2</sub>,  
j) halógeno, y  
10 dicho R<sup>7</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;  
- cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  
a) H  
b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
15 d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,  
f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,  
g) C(O)R<sup>11</sup>, y  
20 dicho R<sup>8</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;  
cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  
a) OH,  
b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
25 d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
e) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,  
f) C(O)R<sup>11</sup>,  
g) NR<sup>11</sup><sub>2</sub>,  
30 h) halógeno, y  
dicho R<sup>9</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>10</sup>;  
cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  
a) halógeno,  
b) =O, y  
35 c) C(O)R<sup>11</sup>; y  
R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en:  
a) H, y  
b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

con la condición de que el compuesto no es:

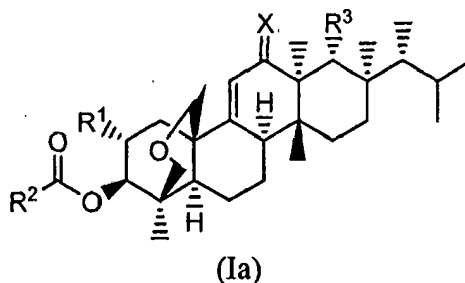
(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxilatodebencilo;

5 ácido(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

10 ácido(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;y

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2,3-bis(acetiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxilatodebencilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula estructural (Ia):



- 15
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde X es O.
4. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en OC(O)H y OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>).
5. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde
- 20 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) que está sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>; y dichos grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, NR<sup>5</sup><sub>2</sub>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.
6. El compuesto según la reivindicación 5, en donde dichos grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en NR<sup>5</sup><sub>2</sub>, C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;
- 25 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>; R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>); y dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 2 grupos NH<sub>2</sub>.
7. El compuesto según la reivindicación 5, en donde dicho R<sup>2</sup> está sustituido con NH<sub>2</sub> y NHR<sup>5</sup>;
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>; y R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo y heterociclilo.
- 30 8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 4 R<sup>7</sup>; y cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente de halógeno y grupos O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>).
9. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo, en donde dicho grupo heterociclilo es un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.
- 35 10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 1 a 4 grupos R<sup>4</sup>; y

dichos grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH, NR<sup>5</sup><sub>2</sub>, O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en donde

dichos grupos R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de NR<sup>5</sup><sub>2</sub>, C(O)R<sup>6</sup> y S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

5 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en H, OH y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>); y

dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 2 grupos NH<sub>2</sub>.

12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

10 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-metil-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-acetoxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

15 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-4-carbamoil-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

20 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

25 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-4-hidroxi-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2,5-diamino-pentanoiloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

30 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

35 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-carboxipropioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico

ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-piperidinilcarboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

40 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(2-pirrolidinilcarboxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-propioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

45 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-butiriloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

50 ácido (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(acetiloxi)-2-(3-amino-propioniloxi)-8-[(1R)-1,2-dimetilpropil]-1,6a,8,10a-tetrametil-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-2H-1,4a-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-5-formilamino-pentanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-amino-pirrolidin-2-carboxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-guanidino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilamino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etoxi)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etanosulfonil)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etilamino)-propioniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-3-(2-amino-etilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(4-amino-5-hidroxi-pentanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(*N*-hidroxicarbamidóil)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,110*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(*N*-(2,6-diaminohexanoiloxi)carbamidóil)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-bis-trifluorometil-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-bromo-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-butirilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-bromo-propionilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;



- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-metoxi-acetilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[(tetrahidro-furan-2-carbonil)-amino]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-metoxi-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-fluoro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(ciclobutanocarbonil-amino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2-oxo-propionilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-cloro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-propionilamino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(4-cloro-benzoilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(6-(2-acetoxi-2-metil-propionilamino)-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(6-acetilamino-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-isopropil-ureido)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;



- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-propanosulfonilamino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,5-bis-trifluorometilbencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(6-(4-acetilamino-bencenosulfonilamino)-2-amino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(tolueno-2-sulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-6-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonilamino)-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-etilamino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-isopropilaminoacetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metiltetrahidro-furan-3-ilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metil-3-metilsulfanil-propilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(1-Metil-pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilciclopentilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(guanidino-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(ciclopropilmetil-propil-amino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-piperidin-1-il]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-piperidin-1-iletilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-imidazol-1-ilpropilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(ciclohexil-metilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-pirrolidin-1-il-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 55 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 60 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 65 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 70 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-morpholin-4-il-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 75 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-dimetilamino-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 80 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(2,2-dimetoxietil)-metil-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(etil-metil-amino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(2-dietilamino-etil)-metilamino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-etil-piperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-morpholin-4-il-etilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-amino-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*R*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-dimetilamino-etilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-isopropoxi-propilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-ilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[(3-dimetilaminopropil)-metil-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico
- 5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[bis-(3-dimetilaminopropil)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 15 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(1-metil-pirrolidin-3-ilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 20 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(3-dietilamino-pirrolidin-1-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 25 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[metil-(1-metilpiperidin-4-il)-amino]-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 30 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-[1,4']Bipiperidinil-1'-il)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-aminoacetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 35 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(pirrolidin-2-carboniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2,5-diamino-pentanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 40 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-amino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,01,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 45 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-(2-metilamino-acetilamino)-acetoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;
- 50 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-((4-aminopirrolidin)-2-carboniloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-3-(acetiloxi)-2-(2-amino-5-guanidino-pentanoiloxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-6-oxo-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

5 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-3-(metoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;

ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-3-(etoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico;y

10 ácido (1*S*,2*R*,3*R*,4*aR*,6*aS*,7*R*,8*R*,10*aR*,10*bR*,12*aR*)-2-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-3-((2-metil)etoxi)-8-[(1*R*)-1,2-dimetilpropil]-1,6*a*,8,10*a*-tetrametil-1,3,4,6,6*a*,7,8,9,10,10*a*,10*b*,11,12,12*a*-tetradecahidro-2*H*-1,4*a*-(metanooximetano)criseno-7-carboxílico.

13. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 a) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
b) OC(O)H, y  
c) OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y  
20 b) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y

dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> es COOH;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 25 a) OH,  
b) NR<sup>5</sup><sub>2</sub>,  
c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
d) C(O)R<sup>6</sup>, y  
e) S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y

30 dicho R<sup>4</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H, y  
b) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>, y

dicho R<sup>5</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>;

35 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,  
b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
c) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
d) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

- 40 e) heterociclilo,  
f) halógeno, y

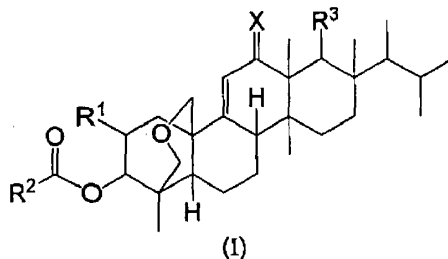
dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>; y

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
- b) halógeno, y

5        dicho R<sup>7</sup> no está sustituido.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto y un excipiente, adyuvante o vehículo, en donde dicho compuesto comprende el compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10        X se selecciona del grupo que consiste en O y H,H;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) OH,
- b) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- c) O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- 15        d) O-heterociclilo,
- e) OC(O)H,
- f) OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- g) OC(O)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y
- h) OC(O)-(heterociclilo),

20        donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
- b) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y
- 25        dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) CH<sub>2</sub>OH,
- b) CH<sub>2</sub>OC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- 30        c) COOH,
- d) COOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
- e) COO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- c) OH
- d) NR<sup>5</sup><sub>2</sub>,
- e) ONR<sup>5</sup><sub>2</sub>,
- f) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- g) C(O)R<sup>6</sup>,
- h) S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y
- i)

5



10

y

dicho R<sup>4</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,
- b) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>,
- c) C(O)R<sup>6</sup>,
- d) S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y
- e)

15



20

y

dicho R<sup>5</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) H,
- b) OH,
- c) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- d) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- e) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),
- f) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

25

g) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

30

- h) C(O)R<sup>8</sup>,
- i) NR<sup>8</sup><sub>2</sub>,
- j) halógeno, y

dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>;

35

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) OH,

b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

5 e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

g) C(O)R<sup>8</sup>,

h) OC(O)R<sup>8</sup>,

10 i) NR<sup>8</sup><sub>2</sub>,

j) halógeno, y

dicho R<sup>7</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H,

15 b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

20 f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

g) C(O)R<sup>11</sup>, y

dicho R<sup>8</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) OH;

25 b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

e) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

30 f) C(O)R<sup>11</sup>,

g) NR<sup>11</sup><sub>2</sub>,

h) halógeno, y

dicho R<sup>9</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>10</sup>;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

35 a) halógeno,

b) =O, y

c) C(O)R<sup>11</sup>; y

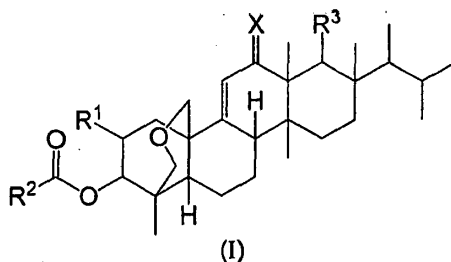
R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) H, y
- b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>).

5 15. La composición según la reivindicación 14, en donde el compuesto está limitado por las características citadas en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11 o 13, o en donde el compuesto es un compuesto como se define en la reivindicación 12.

16. La composición según la reivindicación 14 o 15, que además comprende un segundo agente terapéutico.

17. Un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 X se selecciona del grupo que consiste en O y H,H;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) OH,
- b) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- c) O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- 15 d) O-heterociclilo,
- e) OC(O)H,
- f) OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- g) OC(O)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y
- h) OC(O)-(heterociclilo),

20 donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
  - b) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de
  - 25 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y
- dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) CH<sub>2</sub>OH,
- b) CH<sub>2</sub>OC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- 30 c) COOH,
- d) COOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
- e) COO(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>fenilo;

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

b) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

c) OH,

d) NR<sup>5</sup><sub>2</sub>,

e) ONR<sup>5</sup><sub>2</sub>,

5 f) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

g) C(O)R<sup>6</sup>,

h) S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y

i)



10 y

dicho R<sup>4</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H,

b) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-12</sub>R<sup>6</sup>,

15 c) C(O)R<sup>6</sup>,

d) S(O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, y

e)



y

20 dicho R<sup>5</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H,

b) OH,

c) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

25 d) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

e) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

f) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

g) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

30 h) C(O)R<sup>8</sup>,

i) NR<sup>8</sup><sub>2</sub>,

j) halógeno, y

dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

35 a) OH,

- b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 d) S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,
- 5 f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,  
 g) C(O)R<sup>8</sup>,  
 h) OC(O)R<sup>8</sup>,  
 i) NR<sup>8</sup><sub>2</sub>,
- 10 j) halógeno, y  
 dicho R<sup>7</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;  
 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- a) H,  
 b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 15 c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
 e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,  
 f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,
- 20 g) C(O)R<sup>11</sup>, y  
 dicho R<sup>8</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;  
 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- a) OH,  
 b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 25 c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),  
 e) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,  
 f) C(O)R<sup>11</sup>,
- 30 g) NR<sup>11</sup><sub>2</sub>,  
 h) halógeno, y  
 dicho R<sup>9</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>10</sup>;  
 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- a) halógeno,  
 35 b) =O, y  
 c) C(O)R<sup>11</sup>; y  
 R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en:  
 a) H, y

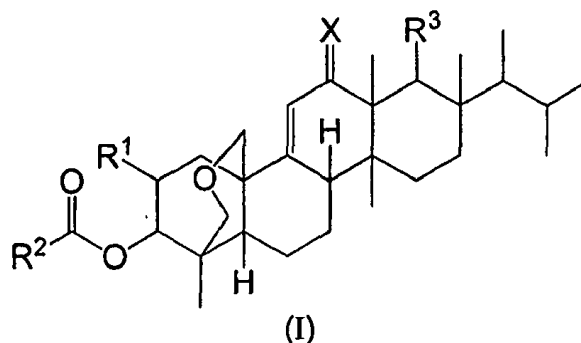
b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

para usar en el tratamiento de una infección fúngica en un paciente que lo necesite.

18. El compuesto para usar según la reivindicación 17, en donde el compuesto está limitado por las características citadas en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11 o 13, o en donde el compuesto es un compuesto como se define en la reivindicación 12.

19. El compuesto según la reivindicación 17 o 18, en donde dicho compuesto es para usar en el tratamiento de la infección fúngica causada por hongos *Cryptococcus spp.*, *Candida spp.* o *Aspergillus spp.*

20. Uso de un compuesto de fórmula (I)



10 o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, en donde:

X se selecciona del grupo que consiste en O y H,H;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) OH,
- b) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- 15 c) O-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- d) O-heterociclilo,
- e) OC(O)H,
- f) OC(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- g) OC(O)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y
- 20 h) OC(O)-(heterociclilo),

donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y
  - 25 b) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, y
- dicho R<sup>2</sup> está sustituido con 0 a 4 grupos R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

- a) CH<sub>2</sub>OH,
- 30 b) CH<sub>2</sub>OC(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),
- c) COOH,
- d) COOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), y

e)  $\text{COO}(\text{CH}_2)_{0-6}$ fenilo;

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),

b) cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ),

5 c) OH,

d)  $\text{NR}^5_2$ ,

e)  $\text{ONR}^5_2$ ,

f) O-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),

g)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,

10 h)  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ , y

i)



y

dicho  $\text{R}^4$  está sustituido con 0 a 4 grupos  $\text{R}^7$ ;

15 cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H,

b)  $(\text{CH}_2)_{0-12}\text{R}^6$ ,

c)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ,

d)  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ , y

20 e)



y

dicho  $\text{R}^5$  está sustituido con 0 a 13 grupos  $\text{R}^7$ ;

cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

25 a) H,

b) OH,

c) alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),

d) O-alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ),

e) cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ),

30 f)  $(\text{CH}_2)_{0-6}$ -fenilo,

g) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

h)  $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ ,

i)  $\text{NR}^8_2$ ,

35 j) halógeno, y

dicho R<sup>6</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>7</sup>;

cada R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) OH,

b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

5 c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

10 g) C(O)R<sup>8</sup>,

h) OC(O)R<sup>8</sup>,

i) NMR<sup>8</sup><sub>2</sub>,

j) halógeno, y

dicho R<sup>7</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;

15 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H,

b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

20 e) (CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-fenilo,

f) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

g) C(O)R<sup>11</sup>, y

dicho R<sup>8</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>9</sup>;

25 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) OH,

b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

c) O-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),

d) cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

30 e) heterociclilo, donde dichos grupos heterociclilo se eligen de anillos de 5 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S,

f) C(O)R<sup>11</sup>,

g) NR<sup>11</sup><sub>2</sub>,

h) halógeno, y

35 dicho R<sup>9</sup> está sustituido con 0 a 13 grupos R<sup>10</sup>;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) halógeno,

b) =O, y



c) C(O)R<sup>11</sup>; y

R<sup>11</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

a) H, y

b) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

5 en la fabricación de un medicamento para tratar una infección fúngica.

21. El uso según la reivindicación 20, en donde el compuesto está limitado por las características citadas en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11 o 13, o en donde el compuesto es un compuesto como se define en la reivindicación 12.

10 22. La composición de la reivindicación 16, en donde el segundo agente terapéutico es un azol, un polieno, un inhibidor de nucleótido de purina o pirimidina, un derivado de neumocandina o equinocandina, un inhibidor del factor de elongación de proteínas, un inhibidor de quitina, un inhibidor de manano, un producto proteínico bactericida/inductor de permeabilidad (BPI) o un agente inmunomodulador.

15 23. La composición de la reivindicación 22, en donde el segundo agente terapéutico es itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfoericina B, flucitosina, anidulafungina, micafungina, o caspofungina.