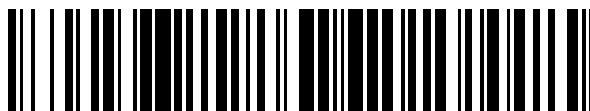


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 779**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01)	C07C 215/38	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	C07C 335/10	(2006.01)
C07C 35/21	(2006.01)	C07C 233/23	(2006.01)
C07C 35/32	(2006.01)	A61K 31/047	(2006.01)
C07D 215/227	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07C 275/22	(2006.01)		
C07D 221/18	(2006.01)		
C07D 333/20	(2006.01)		
C07D 231/54	(2006.01)		
C07C 215/26	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014 PCT/US2014/019126**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14158654**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014 E 14710727 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2970122**

54 Título: **Moduladores de SHIP1**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361786020 P

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

06.02.2020

73 Titular/es:

**AQUINOX PHARMACEUTICALS (CANADA) INC.
(100.0%)
450-887 Great Northern Way
Vancouver BC V5T 4T5, CA**

72 Inventor/es:

**MACKENZIE, LLOYD, F.;
MACRURY, THOMAS, B.;
HARWIG, CURTIS;
BOGUCKI, DAVID;
RAYMOND, JEFFERY, R. y
PETTIGREW, JEREMY, D.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 740 779 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

Moduladores de SHIP1

Campo de la invención

5 La presente invención en general se dirige a moduladores de SHIP1, así como a sus composiciones que pueden usarse en métodos de tratamiento.

Antecedentes de la invención

10 En respuesta a señales extracelulares, la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) se activa y fosforila al fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI-4,5-P₂) dentro de la membrana plasmática para generar fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP₃). El PIP₃ entonces inicia una cascada de vías de señalización corriente abajo interaccionando con proteínas que contienen el dominio de homología con pleckstrina (PH), tales como la proteína quinasa B (PKB, también conocida como Akt), que regula la activación, la función, la proliferación y/o la supervivencia celular, dependiendo del tipo de célula y del estímulo (Deane *et al.*, Annu. Rev. Immunol., 22, 563-598, 2004). Los niveles celulares de PIP₃ normalmente son fuertemente regulados por la PI3K, la 5' inositol fosfatasas SHIP1 (inositol fosfatasa que contiene el dominio SH2), SHIP2, y por la 3' inositol fosfatasa PTEN. SHIP1 y SHIP2 desfosforilan el PIP₃ para producir fosfatidilinositol-3,4-bisfosfato (PI-3,4-P₂), mientras que PTEN desfosforila el PIP₃ para producir PI-4,5-P₂ (Sly *et al.*, Exp. Hematol., 31, 1170-1181, 2003; Vivanco *et al.*, Nat. Rev. Cancer, 2, 489-501, 2002). De estas tres, SHIP1 es exclusiva ya que su expresión se restringe principalmente a células inmunológicas y hematopoyéticas (Sly *et al.*, Exp. Hematol., 31, 1170-1181, 2003; Damen *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 93, 1689-1693, 1996).

20 El papel de la SHIP1 en la homeostasis de células inmunológicas se demuestra por el síndrome mieloproliferativo observado en ratones SHIP1^{-/-}, así como la hipersensibilidad de células y ratones SHIP1^{-/-} a la estimulación inmunológica (Helgason *et al.*, Genes Dev., 12, 1610-1620, 1998; Sly *et al.*, Immunity, 21, 227-239, 2004). Se ha demostrado que SHIP1 media en la señalización desde el receptor FcγRIIB inhibitorio (Coggeshall *et al.*, Mol. Immunol., 39, 521-529, 2002), y resulta importante en la terminación de la transducción de señales desde sistemas de receptores de células hematopoyéticas/inmunológicas activantes (Kalesnikoff *et al.*, Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 149, 87-103, 2003).

30 Se ha observado una expresión o actividad SHIP1 disminuida en enfermedades inflamatorias humanas (Vonakis *et al.*, J. Allergy Clin. Immunol., 108, 822-831, 2001) y malignidades hematopoyéticas (Liang *et al.*, Proteomics, 6, 4554-4564, 2006; Fukuda *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 15213-15218, 2005; Luo *et al.*, Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 12, 420-426, 2004; Vanderwinden *et al.*, Cell Signal, 18, 661-669, 2006; Ong, C.J., *et al.*, Blood (2007), vol. 110, n.º 6, pp. 1942-1949).

35 Debido a que la activación desregulada de la vía de PI3K contribuye a trastornos inflamatorios/inmunológicos y al cáncer, se han invertido un gran esfuerzo en el desarrollo de inhibidores de la propia PI3K, así como de proteína quinasas corriente abajo (Workman *et al.*, Nat. Biotechnol., 24, 794-796, 2006; Simon, Cell, 125, 647-649, 2006; Hennessy *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov., 4, 988-1004, 2005; Knight *et al.*, Cell, 125, 733-747, 2006; Ong, C.J., *et al.*, Blood (2007), vol. 110, n.º 6, pp. 1942-1949). El precedente para el descubrimiento y la eficacia biológica de los inhibidores de quinasas está bien establecido, y en fechas recientes se han desarrollado una serie de inhibidores específicos de isoforma de PI3K nuevos y prometedores, y se han empleado en modelos de ratón de enfermedades inflamatorias (Camps *et al.*, Nat. Med., 11, 936-943, 2005; Barber *et al.*, Nat. Med., 11, 933-935, 2005) y de glioma (Fan *et al.*, Cancer Cell, 9, 341-349, 2006) con toxicidades mínimas. Sin embargo, debido a la interacción dinámica entre las fosfatasas y las quinasas en la regulación de los procesos biológicos, los activadores de inositol fosfatasa representan una estrategia alternativa complementaria para reducir los niveles celulares de PIP₃. De las fosfoinositol fosfatasas que degradan el PIP₃, SHIP1 es una diana particularmente ideal para el desarrollo de productos terapéuticos para tratar trastornos inmunológicos y hematopoyéticos debido a su expresión restringida al entorno hematopoyético (Hazen AL, *et al.*, 113, 2924-33, 2009; Rohrschneider L.R., Fuller J.F., Wolf I., Liu Y., Lucas D.M., Structure, function, and biology of SHIP proteins, Genes Dev., 14:505-20, 2000) que limitaría los efectos de un agonista de SHIP1 específico a las células diana.

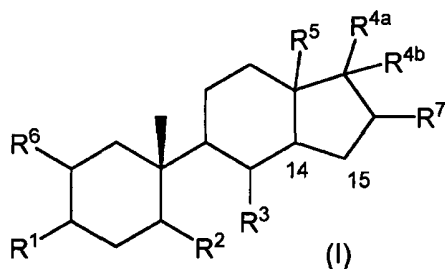
50 Hasta la fecha, se han descrito una serie de moduladores de SHIP1 de molécula pequeña, que incluyen compuestos de sesquiterpeno, tales como pelorol. El pelorol es un producto natural aislado a partir de la esponja marina tóxica *Dactylospongia elegans* (Kwak *et al.*, J. Nat. Prod., 63, 1153-1156, 2000; Goclik *et al.*, J. Nat. Prod., 63, 1150-1152, 2000). Otros moduladores de SHIP1 descritos incluyen los compuestos indicados en las solicitudes de patente publicadas PCT n.ºs WO 2003/033517, WO 2004/035601, WO 2004/092100 (o patente de EE. UU. n.º 7.601.874), WO 2007/147251, WO 2007/147252 y WO 2011/069118.

55 Aunque se han realizado avances significativos en este campo, siguen siendo necesarios moduladores de SHIP1 de molécula pequeña eficaces. También son necesarias composiciones farmacéuticas que contengan dichos compuestos, así como métodos relacionados con su uso para tratar trastornos o afecciones que se beneficiarían de la modulación de SHIP1. La presente invención satisface estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas.

Sumario de la invención

La presente invención en general se dirige a compuestos que son moduladores de SHIP1 y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que se beneficiarían de la modulación de SHIP1. Tal como se emplea en la presente, un modulador de SHIP1 puede actuar como agonista o antagonista de SHIP1.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se dirige a compuestos de fórmula (I):



en la que:

R^1 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ o $-N(R^9)C(O)OR^9$;

R^2 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^3 es $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ o $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ;

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

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

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$;

R^7 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^7 es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ;

cada R^8 es independientemente un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

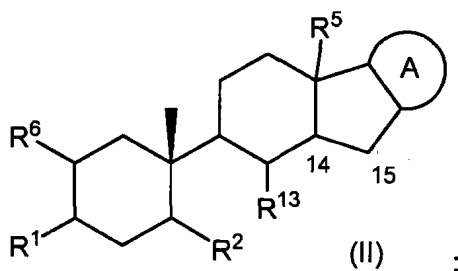
cada R^{10} es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

R^{11} es heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^{12} es heterociclilo opcionalmente sustituido;

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;

o un compuesto de fórmula (II):



en la que:



es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido;

5 R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son cada uno como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

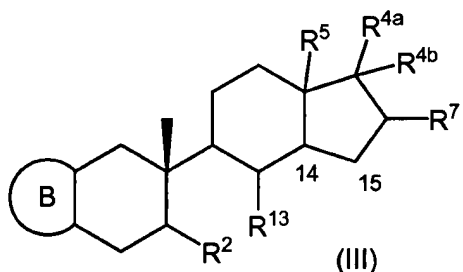
R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo

10 opcionalmente sustituido; y

cada R^8 , R^9 y R^{10} son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;

o un compuesto de fórmula (III):



15

en la que:



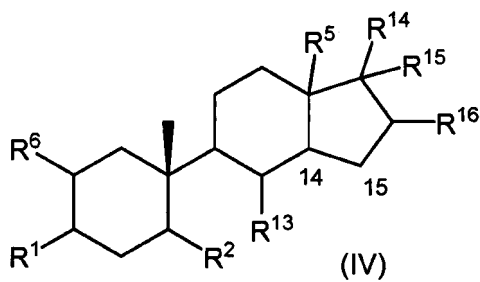
es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido;

R^2 , R^5 , R^{4a} , R^{4b} y R^7 son cada uno como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I); y

20 R^{13} es como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II);

o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables;

o un compuesto de fórmula (IV):



en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

R¹³ es como se describió para los compuestos de fórmula (II);

5 R¹⁴ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

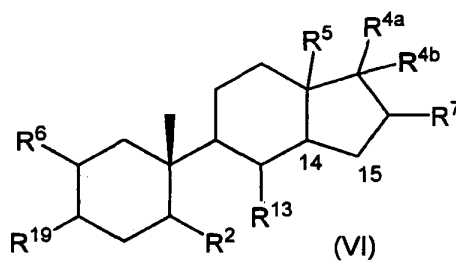
R¹⁵ es alquilo, -R⁸-OR⁹ o un enlace directo al carbono al cual está unido R¹⁶, con la condición de que R¹⁵ no es alquilo cuando R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R¹⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R¹⁶ es un enlace directo a C15, R¹⁵ no es un enlace directo al carbono al cual está unido R¹⁶; y

10 cada R⁸ y R⁹ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;

o un compuesto de fórmula (VI):



15 en la que:

R², R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

R¹³ es como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II);

R¹⁹ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹;

R⁸ y cada R⁹ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

20 o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

En otro aspecto, esta invención se dirige a composiciones que comprenden un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

25 En otro aspecto, esta invención se dirige a compuestos y composiciones para su uso en un método para modular la actividad SHIP1 en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, al mamífero que lo necesite.

30 En otro aspecto, esta invención se dirige a compuestos y composiciones para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un

compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, tal como se indicó anteriormente, al mamífero que lo necesite, en los que la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección autoinmunitario, una enfermedad, un trastorno o una afección inflamatorio, o una enfermedad, un trastorno o una afección neoplásico o de proliferación celular.

En otro aspecto, esta invención se dirige a compuestos y composiciones para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, generalmente en forma de una composición, al mamífero que lo necesite. Los métodos de esta invención incluyen administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, al mamífero que lo necesite (tal como un ser humano).

Estos aspectos y sus realizaciones se describirán con más detalle a continuación. Para este fin, en la presente se indican diversas referencias que describen con más detalle cierta información básica, procedimientos, compuesto y/o composiciones.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Tal como se emplea en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos y expresiones tienen los significados indicados:

"Oxo" se refiere a =O.

"Ciano" se refiere a -CN.

"Nitro" se refiere a -NO₂.

"Hidroxi" se refiere a -OH.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, por ejemplo, prop-2-inilo, but-2-inilo, pent-3-inilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,

aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a, en la que R_a es un radical alquilo, como se definió anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono. La parte de alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.

10 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de cualquiera de dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo..

35 "Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de cualquiera de dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

50 "Alquilideno" se refiere a un grupo radical hidrocarbonado lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de uno a siete átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un doble enlace, por ejemplo, metileno, etilideno, propilideno. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquilideno puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_pOR²² (en la que p es 1 a 2), -S(O)_tR²² (en la que t es 0 a 2), y -S(O)_pN(R²⁰)₂ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R²² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

60 "Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente. Los radicales arilo incluyen radicales arilo derivados de acenitrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno,

fenantreno, pleiadeno, pireno, y trifenileno. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_c$, en la que R_b es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, y R_c es uno o más radicales arilo como se definieron anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de cadena de alqueno del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para una cadena de alqueno opcionalmente sustituida. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo opcionalmente sustituido.

"Aralqueno" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_c$, en la que R_d es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, y R_c es uno o más radicales arilo como se definieron anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_g$, en la que R_b es una cadena de alqueno como se definió anteriormente, y R_g es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la cadena de alqueno y/o el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente para una cadena de alqueno opcionalmente sustituida y un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

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

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se definieron anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte de alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Haloalquilideno" se refiere a un radical alquilideno, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halógeno, como se definieron anteriormente. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquilideno puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno o seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A

menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, dioxinilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolínulo, imidazolidínulo, isotiazolidínulo, isoxazolidínulo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidínulo, 2-oxopirrolidínulo, oxazolidínulo, piperidínulo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidínulo, pirazolidínulo, quinuclidínulo, tiazolidínulo, 1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-ilideno, tetrahydrofurilo, trioxanilo, tritanilo, triazinanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínulo, tiamorfolínulo, 1-oxo-tiomorfolínulo, y 1,1-dioxo-tiomorfolínulo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que los sustituyentes opcionales en los sustituyentes heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo se seleccionan de alquilo, halógeno o haloalquilo.

"*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del *N*-heterociclilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el *N*-heterociclilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un radical *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para un radical heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heterociclicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_h$, en la que R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, y R_h es un radical heterociclilo como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la cadena de alquileo del radical heterociclicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de heterociclilo del radical heterociclicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a azepínulo, acridínulo, benzimidazolilo, benzo[*d*]imidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepínulo, 1,4-benzodioxanilo, benzoxazolinilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, benzoxazolinonilo, benzimidazolionilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,2-*a*]pirimidínulo, imidazo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,5-*a*]pirazinilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínulo, isoxazolilo, naffiridínulo, oxadiazolilo, 2-oxoazepínulo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazínulo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridínulo, pteridinonilo, purínulo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidínulo, pirimidinonilo, piridazinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinonilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidínulo, quinazolinilo, quinazolinonilo, quinoxalínulo, quinoxalinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-onilo, tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-onilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halógeno, haloalquilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{21})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del N-heteroarilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el N-heteroarilo. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para un radical heteroarilo opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_i$, en la que R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, y R_i es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_i$, en la que R_d es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, y R_i es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando se mencione específicamente en la memoria descriptiva, la parte de cadena de alquileo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente que está condensada con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que se convierte en parte del anillo de heterociclilo condensado o el anillo de heteroarilo condensado puede reemplazarse por un átomo de nitrógeno.

"Profármacos" indica un compuesto que puede convertirse, bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis, en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos generalmente se transforman con rapidez *in vivo* para producir el compuesto de origen de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retrasada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Se proporciona un análisis de los profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido mediante enlaces covalentes que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal modo que las modificaciones se rompen, durante la manipulación rutinaria o *in vivo*, para producir el compuesto de origen de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se rompe para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de acetato, formiato y benzoato de derivados de alcohol o amida de los grupos funcionales amina en los compuestos de la invención. Además, en el caso de un ácido carboxílico ($-C(O)OH$), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres de metilo, ésteres de etilo.

Un "compuesto estable" y una "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y que permite la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Un "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como animales de laboratorio y mascotas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos, tales como fauna salvaje.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o la circunstancia descrito a continuación puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no contienen sustituciones ("no sustituidos"). Cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido" y, a su vez, los sustituyentes en el grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", etc., para los fines de esta invención, estas iteraciones se limitan a cinco, preferiblemente estas iteraciones se limitan a dos.

Un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante,

vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulgente que haya sido aprobado por the United States Food and Drug Administration como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases.

Una "sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente indeseables o indeseables de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adipico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutarico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múcico, ácido naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

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

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se emplea en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención simplemente puede retener agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Este medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ella.

Un "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente a un ser humano, es suficiente para realizar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad o trastorno aliviado por la modulación de SHIP1 en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el trastorno y su gravedad, el modo de administración, y la edad del mamífero que se va a tratar, pero puede ser determinada de modo rutinario por los expertos en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento", tal como se emplea en la presente, abarca el tratamiento de la enfermedad o el trastorno de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que padece la enfermedad o el trastorno de interés, e incluye:

(a) evitar que la enfermedad o el trastorno aparezca en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto al trastorno, pero este aún no le ha sido diagnosticado;

(b) inhibir la enfermedad o el trastorno, es decir, detener su desarrollo;

(c) aliviar (o mejorar) la enfermedad o el trastorno, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o el trastorno; o

(d) aliviar (o mejorar) los síntomas provocados por la enfermedad o el trastorno, es decir, aliviar la inflamación sin tratar la enfermedad o el trastorno subyacente.

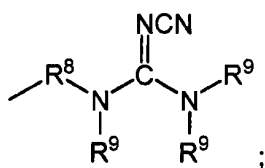
5 Tal como se emplean en la presente, los términos "enfermedad" y "trastorno" pueden usarse de modo intercambiable o pueden ser diferentes, en el sentido de que la dolencia o el trastorno concreto puede no tener un agente causativo conocido (de modo que la etiología aún no se descubierto) y, por tanto, aún no se reconoce como enfermedad sino solo como su trastorno o síndrome indeseable, cuando un conjunto más o menos específico de síntomas hayan sido identificados por los médicos.

10 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden generar enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-, o como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. Los compuestos de la invención también pueden poseer quiralidad axial que puede producir atropisómeros. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus mezclas racémicas y formas ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-) ópticamente activos, (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- puede prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden resolverse empleando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionaria. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, una cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. De modo similar, también se pretenden incluir todas las formas tautómeras.

25 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y sus mezclas e incluye los enantiómeros, que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí. Véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007), para una descripción detallada de la estructura y las propiedades de los enantiómeros y los estereoisómeros.

30 Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye los tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

El uso de paréntesis y corchetes en los grupos sustituyentes se emplea en la presente para ahorrar espacio. Por consiguiente, el uso de paréntesis en un grupo sustituyente indica que el grupo dentro del paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. Por ejemplo, el siguiente grupo sustituyente:

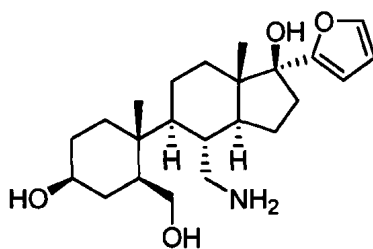


35 se representa en la presente como $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{NCN})\text{N}(\text{R}^{9a})_2$.

40 El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructuras usados en la presente son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., usando el programa informático ChemBioDraw Ultra Versión 12.0, en el que los compuestos de la invención se nombran en la presente como derivados de una estructura nuclear central. Para los nombres químicos complejos empleados en la presente, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al cual está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con un sustituyente de ciclopropilo. En los diagramas de estructuras químicas, todos los enlaces están identificados, excepto para algunos átomos de carbono que se supone que están unidos a los suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

45 Ciertos carbonos se identifican mediante números en las fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI) de los compuestos de la invención. Para los objetivos de la presente, el carbono en el número 14 de la fórmula (I) se indica en la presente como C14, y el carbono en el número 15 se indica en la presente como C15, etc. Estos números pueden o no ser los mismos que los locantes en el nombre de los compuestos indicados en la presente.

50 Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula (IV), en la que R^1 es $-\text{OH}$, R^2 es $-\text{CH}_2-\text{OH}$, R^5 es metilo, R^6 es hidrógeno, R^{13} es $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, R^{14} es furanilo, R^{15} es $-\text{OH}$ y R^{16} es hidrogeno, concretamente, un compuesto con la siguiente estructura:

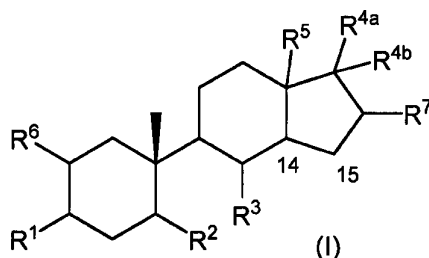


se denomina en la presente (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol.

Realizaciones de la invención

- 5 De los diversos aspectos de la invención indicados anteriormente en el sumario de la invención, se prefieren ciertas realizaciones.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I):



;

- 10 en la que R¹ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂ o -N(R⁹)C(O)OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido; R³ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹, -R⁸-N(R⁹)-R¹², -R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂ o -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo; o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; cada R⁸ es independientemente un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; R¹¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido; y R¹² es heterociclilo opcionalmente sustituido; >o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

- 30 De la realización del compuesto de fórmula (I), una realización es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R³ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹, -R⁸-N(R⁹)-R¹², -R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂ o -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo; o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada; cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; R¹¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido; y R¹² es heterociclilo opcionalmente sustituido.

De la realización del compuesto de fórmula (I), otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R³ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹, -R⁸-N(R⁹)-R¹², -R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂ o -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂; R^{4a} y R^{4b} son cada uno alquilo; R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁶ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; cada R⁹ es hidrógeno o alquilo; cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; R¹¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido; y R¹² es heterociclilo opcionalmente sustituido.

De la realización del compuesto de fórmula (I), otra realización es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es -OH; R² es -CH₂-OH; R³ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹, -R⁸-N(R⁹)-R¹², -R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂ o -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂; R^{4a} y R^{4b} son cada uno metilo; R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁶ es hidrógeno; R⁷ es hidrógeno; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o -CH₂-; cada R⁹ es hidrógeno o alquilo; cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo o *N*-heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; R¹¹ es piridinilo opcionalmente sustituido; y R¹² es piperidinilo opcionalmente sustituido.

De la realización del compuesto de fórmula (I), otra realización es un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)nicotinamida;

(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-dimetil-4-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

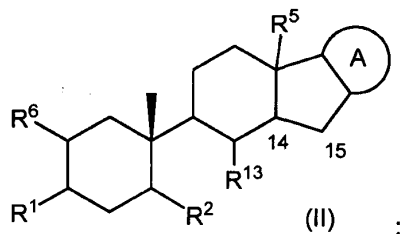
(E)-2-ciano-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metilguanidina;

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-etil-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)urea; y

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metiltiourea.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II):



en la que:



es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂ o -N(R⁹)C(O)OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; R¹³ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-OR¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido; cada R⁸ es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus

mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

De la realización del compuesto de fórmula (II), una realización es un compuesto de fórmula (II) en la que:



5 es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; R¹³ es -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido.

De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) en la que:



10 es un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R⁵ es alquilo; R⁶ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) en la que:



15 es un *N*-heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R⁵ es alquilo; R⁶ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) en la que:



20 es un piridinilo opcionalmente sustituido o un pirazolilo opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R⁵ es alquilo; R⁶ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) seleccionado de:

25 diclorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-8a-metil-2,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(aminometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol; y

30 (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metilciclohexanol. De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) en la que:



35 es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R⁵ es alquilo; R⁶ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) en la que:



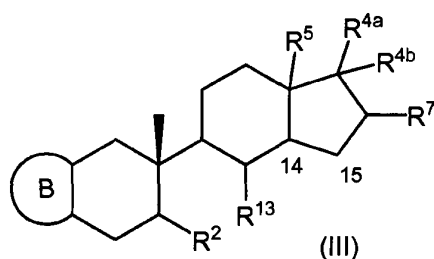
es un tetrahidrofurilo condensado opcionalmente sustituido; R¹ es -R⁸-OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹; R⁵ es alquilo; R⁶ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

5 De la realización del compuesto de fórmula (II), otra realización es un compuesto de fórmula (II) seleccionado de:

(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol; y

(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexanol.

10 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (III):



en la que:



15 es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-OR¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalqueno opcionalmente sustituido; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino; o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; R¹³ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalqueno opcionalmente sustituido; cada R⁸ es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alquino lineal o ramificada; cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

De la realización del compuesto de fórmula (III), una realización es un compuesto de fórmula (III) en la que:



35 es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R² es -R⁸-OR⁹; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino; o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷; R¹³ es -R⁸-OR⁹; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o

40

una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido.

De la realización del compuesto de fórmula (III), otra realización es un compuesto de fórmula (III) en la que:



5 es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R² es -R⁸-OR⁹; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁷ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido.

10 De la realización del compuesto de fórmula (III), otra realización es un compuesto de fórmula (III) en la que:



15 es un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido; R² es -R⁸-OR⁹; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁷ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (III), otra realización es un compuesto de fórmula (III) en la que:



20 es un oxaxolilo, pirazolilo o tiazolilo condensados opcionalmente sustituidos; R² es -R⁸-OR⁹; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14; R⁷ es hidrógeno; R¹³ es -R⁸-OR⁹; cada R⁸ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R⁹ es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (III), otra realización es un compuesto de fórmula (III) seleccionado de:

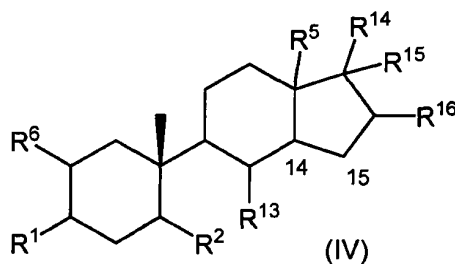
((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol;

25 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol;

((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(hidroximetil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-6-il)metanol; y

30 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(hidroximetil)-2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IV):



35 en la que: R¹ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂ o -N(R⁹)C(O)OR⁹; R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹

(en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido; R^{14} es alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{15} es alquilo, $-R^8-OR^9$ o un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} , con la condición de que R^{15} no es alquilo cuando R^{14} es alquilo, alquenilo o alquinilo; R^{16} es hidrógeno, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^{16} es un enlace directo a C15, R^{15} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} ; y cada R^9 es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileno lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{10} es independientemente una cadena de alquileno lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

De la realización del compuesto de fórmula (IV), una realización es un compuesto de fórmula (IV) en la que: R^1 es $-R^8-OR^9$; R^2 es $-R^8-OR^9$; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^{13} es $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{15} es alquilo, $-R^8-OR^9$ o un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} con la condición de que R^{15} no es alquilo cuando R^{14} es alquilo, alquenilo o alquinilo; R^{16} es hidrógeno o $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$; y cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno lineal o ramificada; y cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido.

De la realización del compuesto de fórmula (IV), otra realización es un compuesto de fórmula (IV) en la que: R^1 es $-R^8-OR^9$; R^2 es $-R^8-OR^9$; R^5 es alquilo; R^6 es hidrógeno; R^{13} es $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} es alquilo o alquinilo; R^{15} es $-R^8-OR^9$; R^{16} es hidrógeno; y cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno lineal o ramificada; y R^9 es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (IV), otra realización es un compuesto de fórmula (IV) seleccionado de:

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol; y

(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-etinil-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol.

De la realización del compuesto de fórmula (IV), otra realización es un compuesto de fórmula (IV) en la que: R^1 es $-R^8-OR^9$; R^2 es $-R^8-OR^9$; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno; R^{13} es $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} es arilo opcionalmente sustituido; R^{15} es alquilo, $-R^8-OR^9$ o un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} ; R^{16} es hidrógeno o $-R^8-OR^9$; y cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno lineal o ramificada; y cada R^9 es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (IV), otra realización es un compuesto de fórmula (IV) seleccionado de:

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexano;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,2R,4R,5S)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol;

(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol; y

(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol.

De la realización del compuesto de fórmula (IV), otra realización es un compuesto de fórmula (IV) en la que: R^1 es -

R^8-OR^9 ; R^2 es $-R^8-OR^9$; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno; R^{13} es $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^{14} es heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{15} es alquilo, $-R^8-OR^9$ o un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} ; R^{16} es hidrógeno o $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$; y cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^9 es hidrógeno o alquilo.

5 De la realización del compuesto de fórmula (IV), otra realización es un compuesto de fórmula (IV) seleccionado de:

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3-(furan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

10 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

15 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

20 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol;

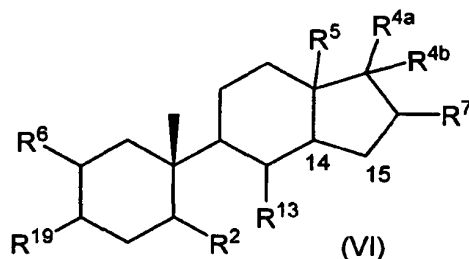
(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

25 (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol; y

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol.

30 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VI):



en la que: R^2 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalqueno opcionalmente sustituido; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino; o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^7 es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ; R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalqueno opcionalmente sustituido; R^{19} es $-R^8-$

$N(R^9)C(O)R^9$; cada R^8 es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinilo lineal o ramificada; cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{10} es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinilo lineal o ramificada; o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

De la realización del compuesto de fórmula (VI), una realización es un compuesto de fórmula (VI) en la que R^2 es $-R^8-OR^9$; R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino; o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alqueno o alquino, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ; o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$; R^7 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^7 es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ; R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), o $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$; R^{19} es $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y cada R^{10} es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquinilo lineal o ramificada.

De la realización del compuesto de fórmula (VI), otra realización es un compuesto de fórmula (VI) en la que R^2 es $-R^8-OR^9$; R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14; R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^7 es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ; R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), o $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$; R^{19} es $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^9 es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (VI), otra realización es un compuesto de fórmula (VI) en la que R^2 es $-R^8-OR^9$; R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; R^5 es alquilo; R^6 es hidrógeno; R^7 es hidrógeno; R^{13} es $-R^8-OR^9$; R^{19} es $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$; cada R^8 es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^9 es hidrógeno o alquilo.

De la realización del compuesto de fórmula (VI), otra realización es un compuesto de fórmula (VI) que es N-((1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida.

Se entenderá que cualquier realización de los compuestos de la invención, tal como se indicaron anteriormente, y cualquier sustituyente específico indicado en la presente para un grupo R concreto en los compuestos de la invención, tal como se indicaron anteriormente, pueden combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de la invención para formar realizaciones de la invención no indicadas de modo específico anteriormente. Además, en el caso de que una lista de sustituyentes se ofrezca para cualquier grupo R concreto en una realización y/o reivindicación concretas, se entiende que cada sustituyente individual puede deleccionarse de la realización y/o la reivindicación concreta y que la lista de sustituyentes remanente se considerará que está dentro del alcance de la invención.

Otra realización de la invención son compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, en los que la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección autoinmunitario, una enfermedad, un trastorno o una afección inflamatorio, o una enfermedad, un trastorno o una afección neoplásico o de proliferación celular.

Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección autoinmunitario, seleccionado de fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, enfermedad de Still, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiples, psoriasis y esclerosis sistémica.

Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección en un mamífero que lo necesite es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección inflamatoria del intestino, seleccionado de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección inflamatorio seleccionado de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, rinitis alérgica, enfermedad de Alzheimer, asma, una enfermedad inflamatoria ocular, dermatitis atópica, síndrome de dolor de vejiga/cistitis intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("chronic obstructive pulmonary disease", COPD)

que incluye COPD enfisematosa, bronquítica, y relacionada con la deficiencia en antitripsina alfa 1; hipersensibilidad por contacto dérmica, eccema, trastorno gastrointestinal eosinofílico, fibromialgia, gota, fibrosis hepática, síndrome del intestino irritable, enfermedad de reperfusión isquémica, fibrosis de riñón, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, inflamación postoperatoria, una espondiloartropatía seronegativa, y vasculitis.

- 5 Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad inflamatoria ocular seleccionada de conjuntivitis alérgica, ojo seco y uveitis.

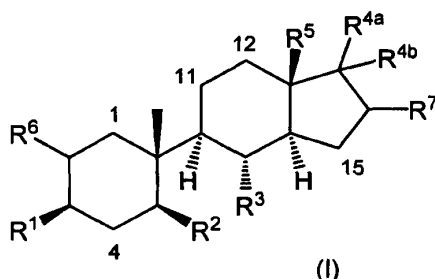
- 10 Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una espondiloartropatía seronegativa seleccionada de espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y síndrome de Reiter.

Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una vasculitis seleccionada de granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis crioglobulinémica, y arteritis de células gigantes.

- 15 Otra realización de los compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección en un mamífero que lo necesite, es cuando la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección neoplásico o de proliferación celular, un trastorno o una afección seleccionado de leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia basófila, linfoma de células T cutáneo, síndrome de Sezary, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, síndromes hipereosinofílicos, mastocitosis y trombocitemia.

Otra realización de la invención es un método para emplear los compuestos de la invención como patrones o controles en ensayos *in vitro* o *in vivo* para determinar la eficacia de compuestos de ensayo para modular la actividad SHIP1.

- 25 En otras realizaciones, la estereoquímica preferida de los compuestos de la invención se muestra a continuación, usando el compuesto de fórmula (I) como ejemplo:



Las realizaciones específicas de los compuestos de la invención se describen con más detalle a continuación en la preparación de los compuestos de la invención.

Utilidad y ensayo de los compuestos de la invención

- 30 Los anteriores compuestos de la invención tienen actividad como moduladores de SHIP1 y poseen utilidad en una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, y pueden emplearse para tratar cualquiera de una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones que se beneficiarían de la modulación de SHIP1. Por ejemplo, dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen enfermedades autoinmunitarias, tales como fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, enfermedad de Still, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, esclerosis sistémica; enfermedades inflamatorias, tales como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda ("acute respiratory distress syndrome", ARDS), rinitis alérgica, enfermedad de Alzheimer, asma, enfermedades inflamatorias oculares (que incluyen conjuntivitis alérgica, ojo seco, y uveitis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), que incluye COPD enfisematosa, bronquítica, y COPD debida a la deficiencia en antitripsina alfa 1, dermatitis atópica, hipersensibilidad por contacto dérmica, eccema, trastorno gastrointestinal eosinofílico, fibromialgia, gota, fibrosis hepática, síndrome del intestino irritable, síndrome de dolor de la vejiga/cistitis intersticial, inflamación postoperatoria, enfermedad de reperfusión isquémica, fibrosis de riñón, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, espondiloartropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriática, y síndrome de Reiter), y vasculitis (que incluye granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis crioglobulinémica y arteritis de células gigantes); y enfermedades neoplásicas u otros trastornos proliferativos de células, tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia basófila, linfoma de células T cutáneo, síndrome de Sezary, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, síndromes hipereosinofílicos, mastocitosis y trombocitemia.

La eficacia de los compuestos de la invención como moduladores de SHIP1 puede determinarse mediante cualquiera de una serie de técnicas conocidas, que incluyen los ensayos indicados en los ejemplos 39-42.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

5 Para los objetivos de la administración, los compuestos de la presente invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más compuestos de esta invención en combinación con un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno concreto, es decir, en una cantidad suficiente para lograr la actividad de modulación de SHIP1, y preferiblemente con una toxicidad aceptable para el paciente. Generalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un compuesto en 10 una cantidad de 0,1 mg a 250 mg por dosificación, dependiendo de la vía de administración, y más generalmente de 1 mg a 60 mg. Las concentraciones y las dosificaciones apropiadas podrán ser determinadas con facilidad por los expertos en la técnica.

15 Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son conocidos por los expertos en la técnica. Para composiciones formuladas como disoluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen disolución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostatos y otros aditivos habituales. Las composiciones también pueden formularse como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un compuesto de esta invención, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, ligantes y lubricantes. Los expertos en la técnica también pueden formular los compuestos de una manera apropiada y según las prácticas aceptadas, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J., edición actual).

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para la modulación de SHIP1 en general y, de modo más específico, para tratar enfermedades, trastornos y afecciones, tal como se analizó anteriormente. Estos métodos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un mamífero, preferiblemente un ser humano, en una cantidad suficiente para tratar la afección. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. Estos métodos incluyen la administración sistémica de un compuesto de esta invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica, tal como se analizó anteriormente. Tal como se emplea en la presente, la administración sistémica incluye métodos de administración orales y parenterales. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir aromas, conservantes, agentes suspensores, espesantes y emulgentes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en disoluciones para inyección acuosas que pueden contener tampones, antioxidantes, bacteriostatos, y otros aditivos que se emplean habitualmente en dichas disoluciones.

Preparación de los compuestos de la invención

35 Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para fabricar compuestos de la presente invención, concretamente, compuestos de fórmula (I), tal como se indicó anteriormente en el sumario de la invención.

40 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas de síntesis orgánicas conocidas, que incluyen los métodos descritos con más detalle en los ejemplos. En general, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante los siguientes esquemas de reacción, en los que todos los sustituyentes son como se definió anteriormente, a menos que se indique lo contrario. Aunque no se muestran en general en los siguientes esquemas, los expertos en la técnica entenderán que puede resultar útil emplear estrategias de grupos protectores apropiadas para preparar los compuestos de fórmula (I). La metodología de los grupos protectores es muy conocida por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. y Wuts, P.G.M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4ª ed., Wiley).

45 También se entenderá que los expertos en la técnica serán capaces de preparar los compuestos de la invención por medio de métodos similares, por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica, o por medio de métodos similares a los métodos descritos en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.635.629 y 7.601.874. También se entenderá que los expertos en la técnica podrán preparar, de una manera similar a la descrita a continuación, otros compuestos de la invención no ilustrados específicamente a continuación, usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes, tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc., o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007)) o prepararse como se describe en la presente. Ciertos materiales de partida, o sus sales, 50 pueden prepararse según los métodos descritos en las patentes de EE. UU. n.ºs 6.635.629 y 7.601.874, o mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

También se entenderá que, en la siguiente descripción, estarán permitidas combinaciones de sustituyentes y/o variaciones de las fórmulas mostradas solo si dichas contribuciones producen compuestos estables.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque los derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica, estos pueden administrarse a un mamífero y después ser metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, estos derivados pueden describirse como "profármacos".

- 5 Aunque se muestran sin estereoquímica, los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos mostrados en los siguientes esquemas de reacción generales también pueden prepararse en una forma ópticamente pura utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, tal como el uso de reactivos estereoselectivos, materiales de partida quirales y catalizadores de transferencia de fase.

Abreviaturas

- 10 En la presente pueden usarse las siguientes abreviaturas en los siguientes esquemas de reacción generales y en los ejemplos:
- Ac₂O significa anhídrido acético;
- AcOH significa ácido acético;
- AlMe₃ significa trimetilaluminio;
- 15 Boc significa *tert*-butoxicarbonilo;
- BH₃·THF significa complejo de borano-tetrahidrofurano;
- BnBr significa bromuro de bencilo;
- Bu₃SnH significa hidruro de tributilestaño;
- n*-BuLi significa *n*-butil-litio;
- 20 *t*-BuOOH significa hidroperóxido de *tert*-butilo;
- CDI significa 1,1'-carbonildiimidazol;
- d significa días;
- DABCO significa 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
- DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
- 25 DCC significa N,N'-diciclohexilcarbodiimida;
- DCE significa dicloroetano;
- DIAD significa azodicarboxilato de diisopropilo;
- Diglima significa dietilenglicol dimetil éter;
- DIPEA/DIEA significa N,N-diisopropiletilamina;
- 30 DMAP significa 4-dimetilaminopiridina;
- DMF significa N,N-dimetilformamida;
- DMSO significa sulfóxido de dimetilo;
- DPPA significa difenilfosforil azida;
- Et₂O significa éter dietílico;
- 35 Et₃N significa trietilamina;
- EtNCO significa isocianato de etilo;
- EtOAc significa acetato de etilo;
- EtOH significa etanol;
- h significa horas;
- 40 H₂/Pd/C significa hidrógeno sobre paladio sobre carbón;

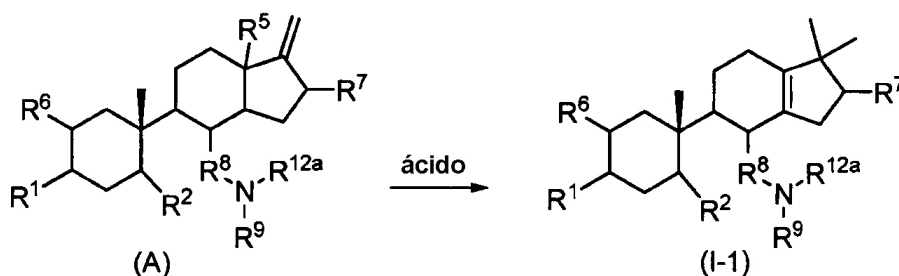
- H₂NMe·HCl significa clorhidrato de metilamina;
- HBTU significa hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
- IBX significa ácido 2-yodoxibenzoico;
- Imid significa imidazol;
- 5 *i*-PrOH significa isopropanol;
- Imid. significa imidazol;
- KO^tBu significa *terc*-butóxido de potasio;
- LiAlH₄/LAH significa hidruro de litio y aluminio;
- LiEt₃BH significa trietilborohidruro de litio (superhidruro);
- 10 m-CPBA/MCPBA significa ácido *meta*-cloroperoxibenzoico;
- m significa minutos;
- MeCN significa acetonitrilo;
- Mel significa yoduro de metilo;
- MeNCS significa isocianato de metilo;
- 15 2-MePhCO₂H significa ácido *o*-toluico;
- 3-MePhCO₂H significa ácido *m*-toluico;
- 4-MePhCO₂H significa ácido *p*-toluico;
- Me₄Phen significa 3,4,7,8-tetrametil-[1,10]-fenantrolina;
- MeOCH₂PPh₃Cl significa cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio;
- 20 MeOH significa metanol;
- MePPh₃Br significa bromuro de metiltrifenilfosfonio;
- MeSO₃SiMe₃ significa trimetilsililmetansulfonato;
- MsCl significa cloruro de mesilo;
- MW significa microondas ("microwave");
- 25 NaOMe significa acetato de sodio;
- NaSEt significa etantolato de sodio;
- NaBH(OAc)₃ significa triacetoxiborohidruro de sodio;
- n*-BuLi significa *n*-butil-litio;
- NMO significa *N*-óxido de *N*-metilmorfolina;
- 30 NMP significa *N*-metil-2-pirrolidona;
- RMN significa resonancia magnética nuclear;
- p*TsNHNH₂ significa *para*-toluensulfonil hidrazida;
- PCC significa clorocromiato de piridinio;
- Pd/C significa paladio metálico sobre carbón;
- 35 PhCO₂H significa ácido benzoico;
- PPh₃ significa trifenilfosfina;
- Ph₃PMeBr significa bromuro de metiltrifenilfosfonio;

- PhMe significa tolueno;
 PivCl significa cloruro de trimetilacetilo;
 POCl₃ significa cloruro de fosforilo;
 PTSA/PTSA.H₂O significa ácido *para*-toluensulfónico/ácido *para*-toluensulfónico monohidrato;
- 5 PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio;
 Pir significa piridina;
 SEMCl significa cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo;
 SEM significa 2-(trimetilsilil)etoximetilo;
 TBAF significa fluoruro de tetrabutilamonio;
- 10 TBDPS significa *terc*-butildifenilsililo;
 TBDPS significa *terc*-butildifenilsililo;
 TBDPSCI significa cloruro de *terc*-butildifenilsililo;
 TBS/TBDMS significa *terc*-butildimetilsililo;
 TBSCI significa cloruro de *terc*-butildimetilsililo;
- 15 TBTU significa tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
 TEA significa trietilamina;
 TFA significa ácido trifluoroacético;
 TFAA significa anhídrido trifluoroacético;
 THF significa tetrahidrofurano;
- 20 TLC significa cromatografía en capa fina;
 TMSOTf significa triflato de trimetilsililo;
 TPAP significa perrutenato de tetrapropilamonio;
 TPSH significa 2,4,6-triisopropilbencensulfonil hidrazida; y
 VAZO® significa 1,1'-azobis(ciclohexancarboxitrilo).

25 A. Preparación de los compuestos de fórmula (I)

- Los compuestos de fórmula (I-1) son compuestos de fórmula (I), tal como se describió anteriormente en el resumen de la invención, en la que R^{4a} y R^{4b} son cada uno metilo, R⁵ es un enlace directo al carbono en C14, y R³ es -R⁸-N(R⁹)-R¹², en las que R⁸ y R⁹ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y R^{12a} es heterociclilo opcionalmente sustituido, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 1A, en el que R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se describió anteriormente en el resumen de la invención para los compuestos de fórmula (I), y R^{12a} es heterociclilo opcionalmente sustituido, preferiblemente piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo:

Esquema de reacción 1A



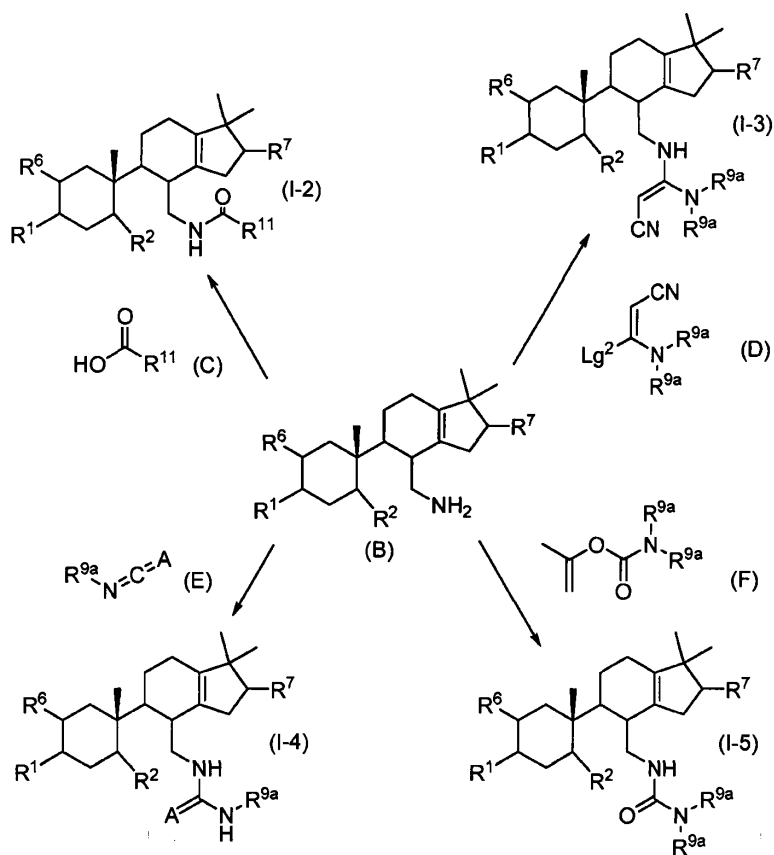
Los compuestos de fórmula (A) pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874.

En general, los compuestos de fórmula (I-1) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 1A, tratando un compuesto de fórmula (A) con un ácido, preferiblemente HCl, para formar el compuesto de fórmula (I-1).

B. Preparación de los compuestos de fórmulas (I-2), (I-3), (I-4) y (I-5)

Los compuestos de fórmulas (I-1), (I-3), (I-4) y (I-5) son compuestos de fórmula (I), tal como se describió anteriormente en el resumen de la invención, en la que R^{4a} y R^{4b} juntos forman metileno, y R^5 es un enlace directo al carbono en C14, y R^3 es $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ o $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ en las que cada R^8 , cada R^9 , cada R^{9a} y R^{11} son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 1A, en el que R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{9a} y R^{11} son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I), A es oxígeno o azufre, y Lg^2 es un grupo saliente, tal como tiometilo:

Esquema de reacción 1B



Los compuestos de fórmula (B) pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874. Los compuestos de fórmulas (C), (D), (E) y (F) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (I-2) pueden prepararse, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 1B, tratando un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (C) bajo condiciones adecuadas, tales como un tratamiento con un reactivo de acoplamiento en un disolvente aprótico, para producir un compuesto de fórmula (I-2).

Los compuestos de fórmula (I-3) pueden prepararse, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 1B, tratando un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (D) con un promotor o catalizador apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (I-3).

Los compuestos de fórmula (I-4) pueden prepararse, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 1B, tratando un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (E), en la que A es oxígeno, en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (I-4), en la que A es oxígeno. Como alternativa, un

compuesto de fórmula (B) puede tratarse con un compuesto de fórmula (E), en la que A es azufre, en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (I-4), en la que A es azufre.

Los compuestos de fórmula (I-5) pueden prepararse, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 1B, tratando un compuesto de fórmula (B) con un compuesto de fórmula (F) bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (I-5).

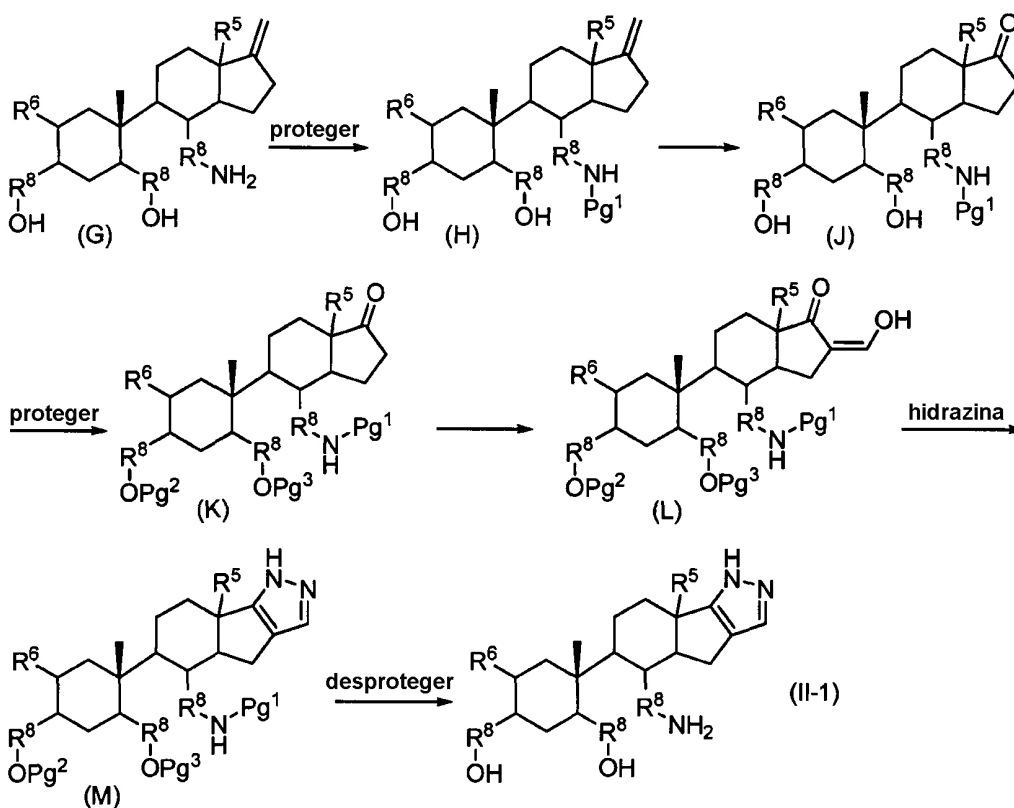
C. Preparación de compuestos de fórmula (II-1)

Los compuestos de fórmula (II-1) son compuestos de fórmula (II), tal como se describió anteriormente en el sumario de la invención, en la que R¹ y R² son cada uno -R⁸-OH, R¹³ es -R⁸-NH₂, y



es un anillo de pirazoliilo condensado, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 2A, en el que R⁵, R⁶ y cada uno de R⁸ son como se describió anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (II), Pg¹ es un grupo protector de nitrógeno, tal como *tert*-butoxicarbonilo, y Pg² y Pg³ se seleccionan cada uno independientemente de un grupo protector de oxígeno, tal como *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o acetilo:

Esquema de reacción 2A



Los compuestos de fórmula (G) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874.

En general, los compuestos de fórmula (II-1) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 2A, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (G) bajo condiciones de protección de nitrógeno convencionales, tales como un tratamiento con un grupo protector de nitrógeno apropiado bajo condiciones básicas, para producir un compuesto de fórmula (H), que después se oxida bajo condiciones de ozonólisis para producir el compuesto de fórmula (J). El compuesto de fórmula (J) después se trata bajo condiciones protectoras de oxígeno convencionales, tales como tratando el compuesto de fórmula (J) con el grupo protector de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (K). El compuesto de fórmula (K) después se trata con un éster de ácido fórmico apropiado, tal como formiato de etilo, bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico, para producir el compuesto de fórmula (L), que después se trata con hidrazina en un

disolvente prótico para producir un compuesto de fórmula (M). El compuesto de fórmula (M) después se desprotege bajo condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica para producir el compuesto de fórmula (II-1).

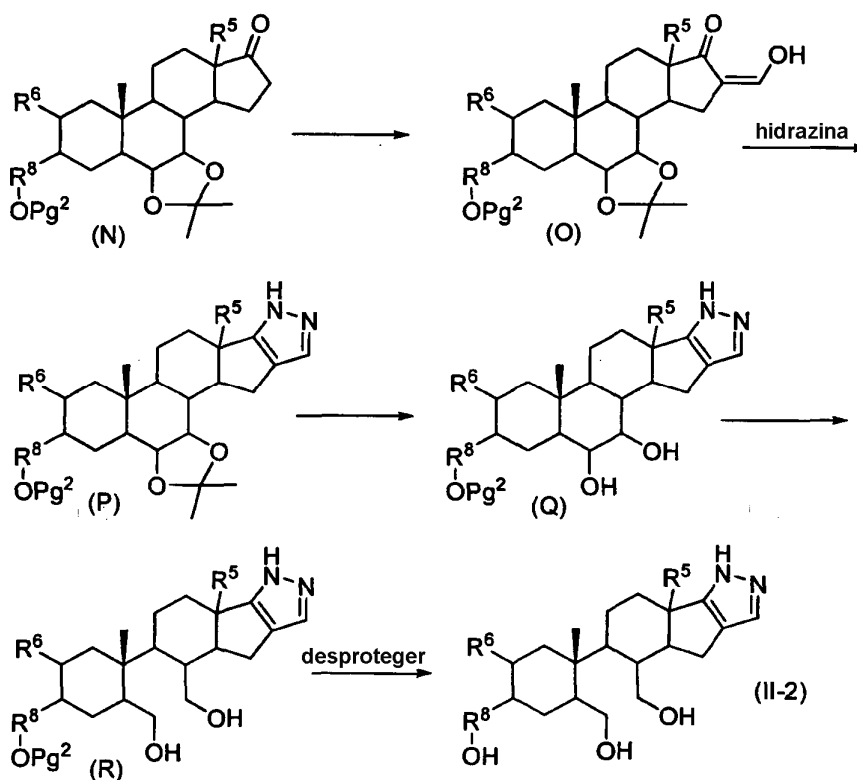
D. Preparación de compuestos de fórmula (II-2)

- 5 Los compuestos de fórmula (II-2) son compuestos de fórmula (II), tal como se describió anteriormente en el sumario de la invención, en la que R¹ es -R⁸-OH, R² y R¹³ son cada uno -CH₂-OH, y



- 10 es un anillo de pirazolilo condensado, y se preparan como como se describe a continuación en el esquema de reacción 2B, en el que R⁵, R⁶ y R⁸ son como se describió anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (II), y Pg² es un grupo protector de oxígeno, tal como *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o acetilo:

Esquema de reacción 2B



- 15 Los compuestos de fórmula (N) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874.

- 20 En general, los compuestos de fórmula (II-2) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 2B, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (N) con un éster de ácido fórmico apropiado, tal como formiato de etilo, bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico, para producir el compuesto de fórmula (O), que después se trata con hidrazina en un disolvente prótico para producir un compuesto (P). El compuesto de fórmula (P) después se desprotege bajo condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica para producir el compuesto de fórmula (Q). El tratamiento del compuesto de fórmula (Q) con peryodato de sodio en THF para romper oxidativamente el diol produce un intermedio de dialdehído, que después se reduce con borohidruro de sodio en THF para producir el compuesto de fórmula (R), que después se desprotege bajo condiciones convencionales en un disolvente aprótico para producir el compuesto de fórmula (II-2).

25 E. Preparación de compuestos de fórmula (II-3)

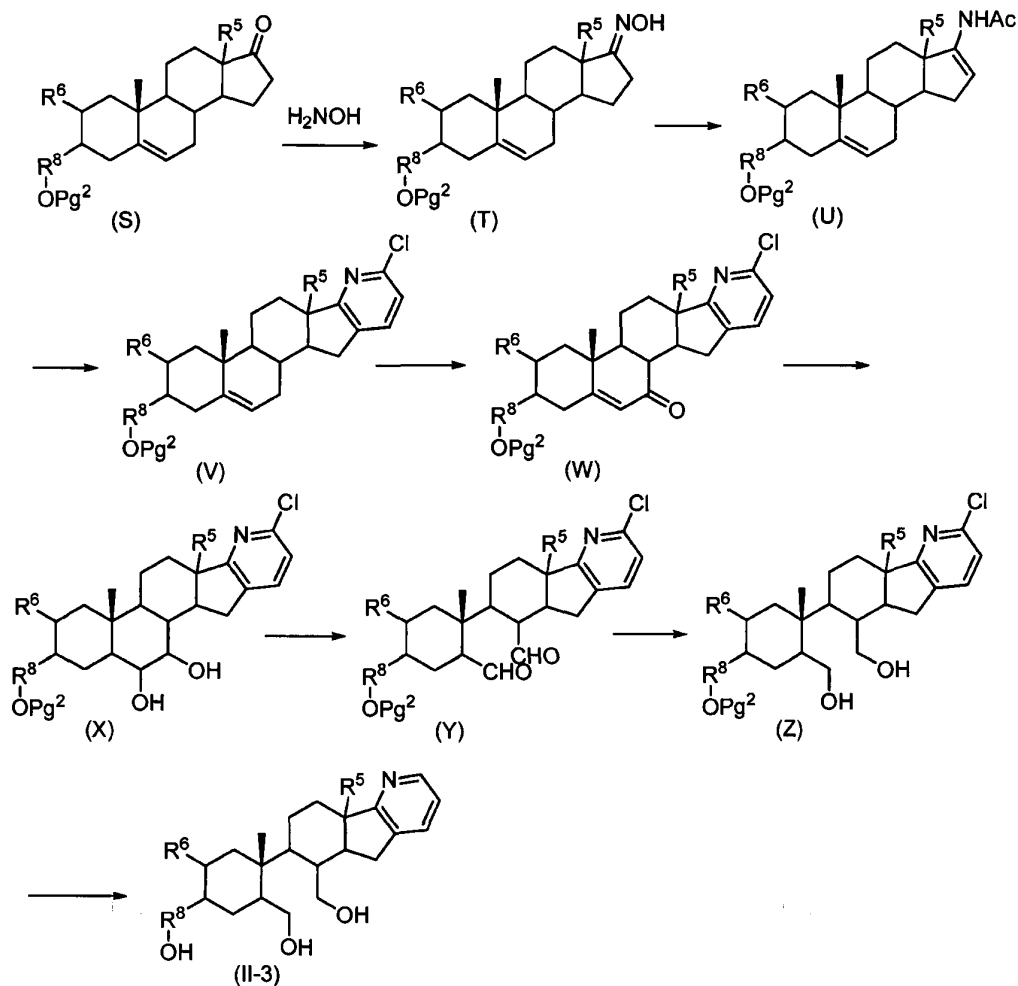
Los compuestos de fórmula (II-3) son compuestos de fórmula (II), tal como se describió anteriormente en el sumario de la invención, en la que R¹ es -R⁸-OH, R² y R¹³ son cada uno -CH₂-OH, y



es un anillo de piridinilo condensado, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 2C, en el que R^5 , R^6 y R^8 son como se describió anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (II), Ac es acetilo, y Pg^2 y Pg^3 se seleccionan independientemente de un grupo protector de oxígeno, tal como pivaloilo:

5

Esquema de reacción 2C



Los compuestos de fórmula (S) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874.

- 10 En general, los compuestos de fórmula (II-3) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 2C, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (S) con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente prático para producir un compuesto de fórmula (T). El tratamiento de un compuesto de fórmula (T) bajo condiciones de acetilación reductora, tal como un tratamiento con cloruro de fosforilo en un disolvente aprótico, produce un compuesto de fórmula (U), que después se condensa bajo condiciones ácidas para producir el compuesto de fórmula (V). Un compuesto de fórmula (V) entonces se oxida bajo condiciones de oxidación alílica, tal como con un catalizador y un peróxido, para producir un compuesto de fórmula (W), que después sufre una hidrobioración bajo condiciones convencionales para producir un compuesto de fórmula (X). El tratamiento del compuesto de fórmula (X) con peryodato de sodio en THF para romper oxidativamente el diol produce un intermedio de dialdehído (Y), que después se reduce con borohidruro de sodio en THF para producir el compuesto de fórmula (Z), que se después se trata en condiciones de hidrogenación catalítica convencional, tales como el uso de paladio metálico sobre carbón bajo una atmósfera de hidrógeno, para retirar el grupo cloro, y después los grupos protectores se retiran bajo condiciones convencionales para producir el compuesto de fórmula (II-3).
- 15
- 20

Como alternativa, los compuestos de fórmula (Z) pueden tratarse bajo condiciones protectoras de oxígeno

convencionales para producir un compuesto de fórmula (II), en la que R^2 es $-\text{CH}_2\text{-OPg}^1$, y R^{13} es $-\text{CH}_2\text{-OH}$, que después puede tratarse bajo condiciones de formación de grupos salientes convencionales, tales como tratando el compuesto de fórmula (G) con el grupo activador de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico, para producir un compuesto en el que R^2 es $-\text{CH}_2\text{-OPg}^1$, y R^{13} es $-\text{CH}_2\text{-OLg}^1$, en la que Lg^1 es un grupo funcional, tal como mesilo o tosilo, que forma un grupo saliente con el oxígeno al cual está unido. Este compuesto después puede tratarse con la azida nucleofílica apropiada en un disolvente aprótico para producir un compuesto en el que R^{13} es $-\text{CH}_2\text{-N}_3$. Este compuesto puede después reducirse para formar un compuesto en el que R^1 es $-\text{R}^8\text{-OH}$, R^2 es $-\text{CH}_2\text{OH}$ y R^{13} es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Un compuesto de fórmula (II), en la que:



son otros anillos de heterociclico condensado opcionalmente sustituido u otros anillos de heteroarilo condensado opcionalmente sustituido pueden prepararse de una manera similar a la descrita anteriormente.

F. Preparación de compuestos de fórmula (III-1)

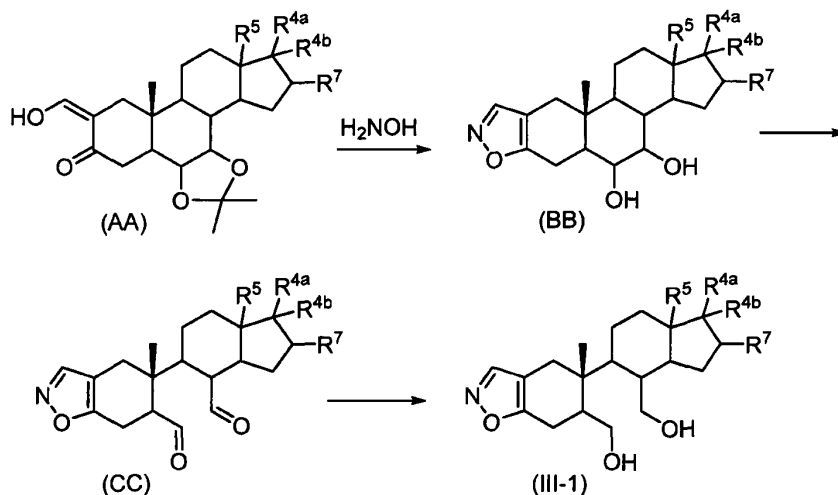
15 Los compuestos de fórmula (III-1) son compuestos de fórmula (III), tal como se describió anteriormente en el sumario de la invención, en la que R^2 y R^{13} son cada uno $-\text{CH}_2\text{-OH}$, y



es un anillo de isoxazolilo condensado, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 3A, en el que R^{4a} y R^{4b} , R^5 y R^7 son como se describió anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (III):

20

Esquema de reacción 3A



Los compuestos de fórmula (AA) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en el anterior esquema de reacción 2B para la preparación de compuestos de fórmula (O) o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874.

25 En general, los compuestos de fórmula (III-1) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 3A, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (AA) con clorhidrato de hidroxilamina bajo condiciones de condensación en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (BB), que después se trata con peryodato de sodio en THF para romper oxidativamente el diol para producir el compuesto de fórmula (CC), que entonces se reduce con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para producir el compuesto de fórmula (III-1).

30

Como alternativa, los compuestos de fórmula (AA) se tratan con hidrazina bajo condiciones ácidas en un disolvente aprótico para formar un compuesto, en el que:

B

es un anillo de pirazolilo condensado, que después puede tratarse con ácido acético para formar los compuestos de pirazolilo condensado que se corresponden con los compuestos de la anterior fórmula (BB). Se realiza un posterior tratamiento de una manera similar a los compuestos de la anterior fórmula (BB) para formar los compuestos de pirazolilo condensado de dialdehído que se corresponden con el compuesto de fórmula (CC), que después pueden reducirse con procedimientos convencionales para producir compuestos de fórmula (III), en la que:

B

es un anillo de pirazolilo condensado, y R² y R¹³ son ambos -CH₂OH.

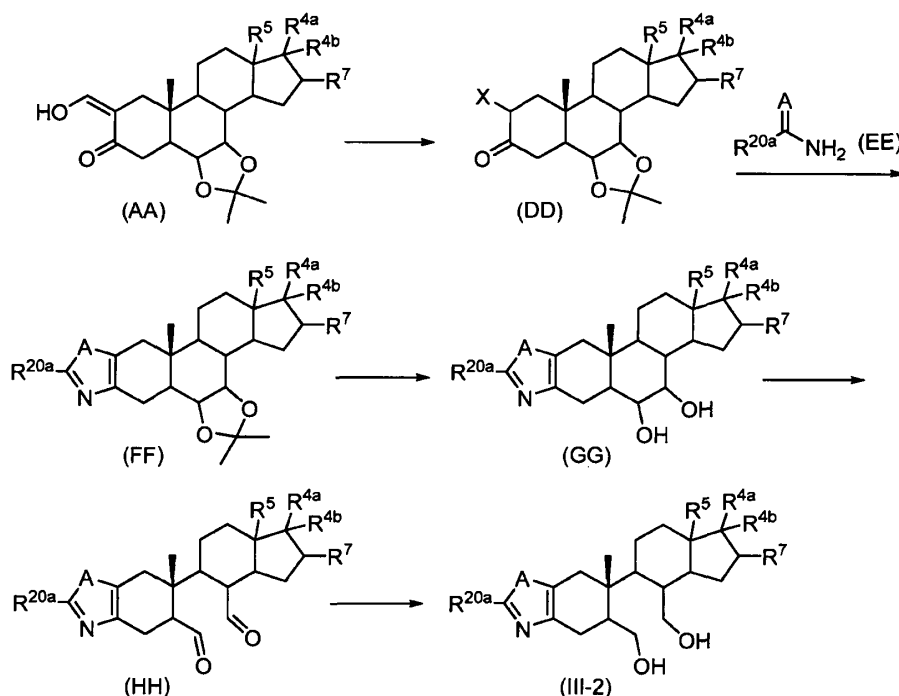
G. Preparación de compuestos de fórmula (III-2)

10 Los compuestos de fórmula (III-2) son compuestos de fórmula (III), tal como se describió anteriormente en el sumario de la invención, en la que R² y R¹³ son cada uno -CH₂-OH, y

B

15 es un anillo de tiazolilo u oxazolilo condensado, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 3B, en el que R^{4a} y R^{4b}, R⁵ y R⁷ son como se describió anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (III), R^{20a} es alquilo, X es halógeno, preferiblemente bromo o cloro, y A es oxígeno o azufre:

Esquema de reacción 3B



Los compuestos de fórmula (AA) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en el anterior esquema de reacción 2B para la preparación de compuestos de fórmula (O) o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874.

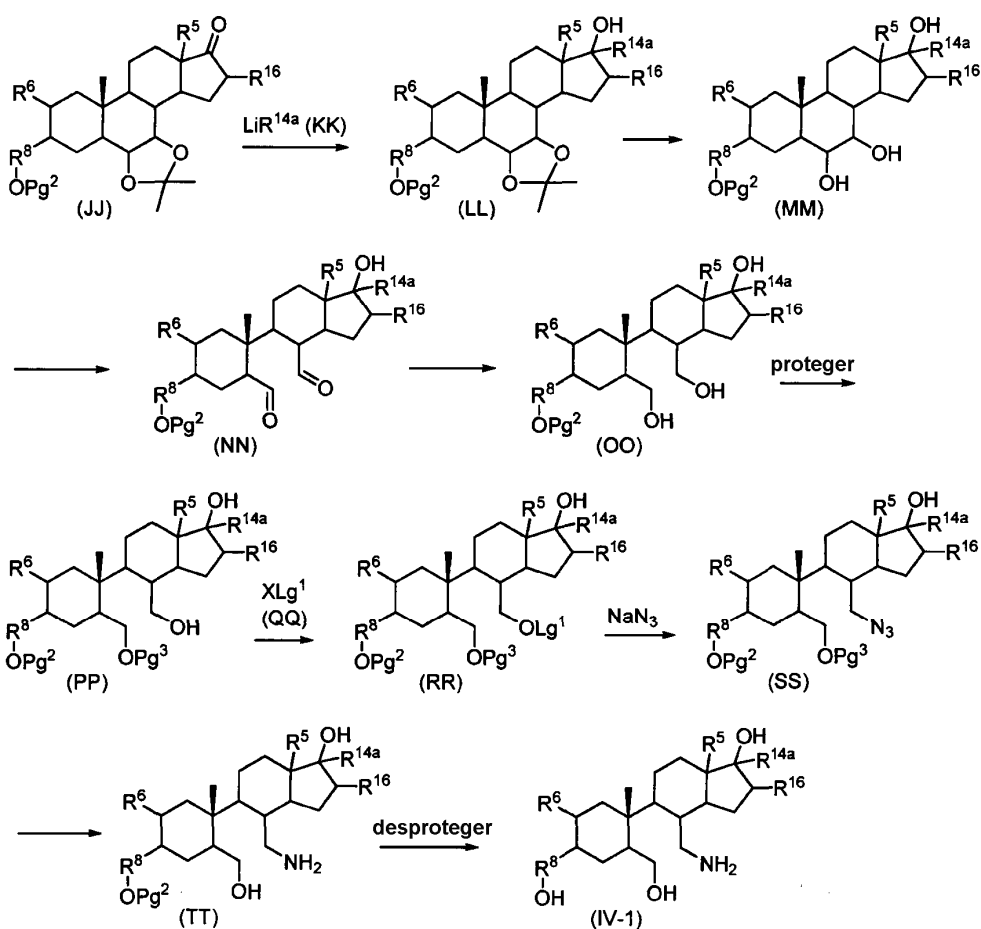
En general, los compuestos de fórmula (III-2) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 3B, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (AA) con un agente halogenante, tal como N-bromosuccinimida, bajo condiciones básicas para producir un compuesto de fórmula (DD). El compuesto de fórmula (DD) después se trata con un compuesto de fórmula (EE) bajo condiciones de condensación para producir un compuesto de fórmula (FF), que después se trata bajo condiciones ácidas en un disolvente prótico para producir un

compuesto de fórmula (GG), que después se trata con peryodato de sodio en THF para romper oxidativamente el diol para producir el compuesto de fórmula (HH), que entonces se reduce con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para producir el compuesto de fórmula (III-2).

H. Preparación de compuestos de fórmula (IV-1)

- 5 Los compuestos de fórmula (IV-1) son compuestos de fórmula (IV), tal como se describió anteriormente en el resumen de la invención, en la que R^1 es $-R^8-OH$, R^2 es $-CH_2OH$, R^{13} es $-CH_2NH_2$, R^{14} es alquinilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{15} es $-OH$, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 4A, en el que R^5 , R^8 y R^{16} son como se describió anteriormente en el sumario de la invención para los compuestos de fórmula (IV), R^{14a} es alquinilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, Pg^2 y Pg^3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo protector de oxígeno, tal como *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, acetilo o pivaloilo, Lg^1 es un grupo que forma un grupo saliente con el oxígeno al cual está unido, tal como mesilo o tosililo, y X es bromo o cloro:

Esquema de reacción 4A



- 15 Los compuestos de fórmula (JJ) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874. Los compuestos de fórmulas (KK) y (QQ) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

- En general, los compuestos de fórmula (IV-1) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 4A, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (JJ) con un compuesto de litio de fórmula (KK) bajo condiciones de adición nucleofílica convencionales, tales como la especie de litio apropiada en un disolvente aprótico, para producir un compuesto de fórmula (LL). El compuesto de fórmula (LL) después se trata con ácido acético para retirar el grupo acetona para producir el compuesto de fórmula (MM). Una reacción con peryodato de sodio en un disolvente aprótico, tal como THF, rompe oxidativamente el diol para producir el compuesto de fórmula (NN). Una reducción con borohidruro de sodio de los grupos aldehído produce el compuesto de fórmula (OO). La protección selectiva de uno de los hidroxilos primarios bajo condiciones convencionales, tales como el tratamiento del compuesto de fórmula (OO) con el grupo protector de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico produce el compuesto de fórmula (PP). El compuesto de fórmula (PP) después se trata con el compuesto de fórmula (QQ) bajo condiciones de formación de grupos salientes convencionales, tales como un

tratamiento con el grupo activador de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico, para producir el compuesto de fórmula (RR). El compuesto de fórmula (RR) después se trata haciéndolo reaccionar con azida de sodio en un disolvente aprótico, tal como DMF, para producir el compuesto de fórmula (SS), que después se reduce bajo condiciones reductoras convencionales para producir el compuesto de fórmula (TT), que entonces se desprotege para producir el compuesto de fórmula (IV-1).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (LL), en la que Pg^2 es *terc*-butildifenilsililo, pueden tratarse, por ejemplo, con fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente aprótico para producir el compuesto de hidroxilo libre, que después puede tratarse con anhídrido acético para producir el compuesto de fórmula (LL), en la que Pg^2 es acetilo, que después puede tratarse de una manera similar a la descrita anteriormente en el esquema de reacción 4A para producir un compuesto de fórmula (IV-1).

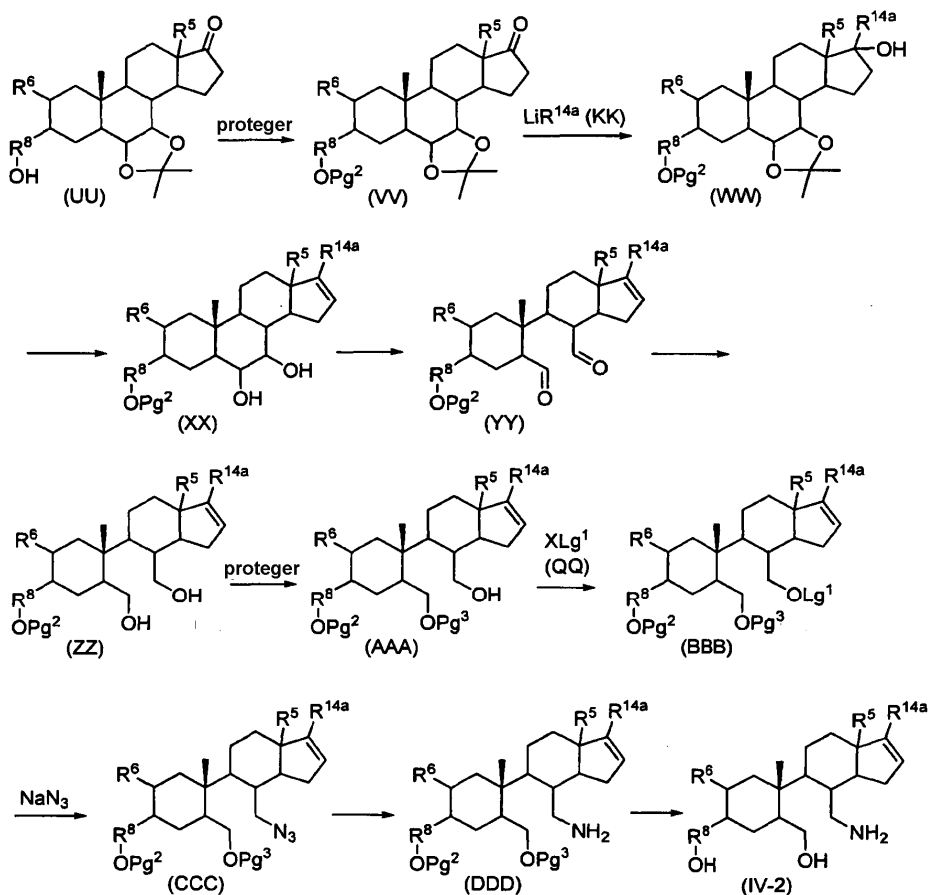
Como alternativa, la retirada del grupo Pg^2 de los compuestos de fórmula (OO) bajo condiciones convencionales, tales como el tratamiento del compuesto de fórmula (OO) con fluoruro de tetrabutilamonio (por ejemplo, cuando Pg^2 es *terc*-butildifenilsililo) o carbonato de potasio (por ejemplo, cuando Pg^2 es acetilo), produce un compuesto de fórmula (IV), tal como se definió anteriormente en el sumario de la invención.

Los compuestos de fórmula (IV-1) pueden tratarse después con ácido *para*-toluensulfónico bajo condiciones convencionales para formar compuestos de fórmula (IV), en la que R^{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{15} es un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} .

I. Preparación de compuestos de fórmula (IV-2)

Los compuestos de fórmula (IV-2) son compuestos de fórmula (IV), tal como se describió anteriormente en el resumen de la invención, en la que R^1 es $-R^8-OH$, R^2 es $-CH_2OH$, R^{13} es $-CH_2NH_2$, R^{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{15} es un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} , y R^{16} es hidrógeno, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 4A, en el que R^5 y R^8 son como se describió anteriormente en el resumen de la invención para los compuestos de fórmula (IV), R^{14a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, Pg^2 y Pg^3 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo protector de oxígeno, tal como *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, acetilo o pivaloilo, Lg^1 es un grupo que forma un grupo saliente con el oxígeno al cual está unido, tal como mesilo o tosilo, y X es bromo o cloro:

Esquema de reacción 4B



Los compuestos de fórmula (UU) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.601.874. Los compuestos de fórmulas (KK) y (QQ) están disponibles en el mercado o pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

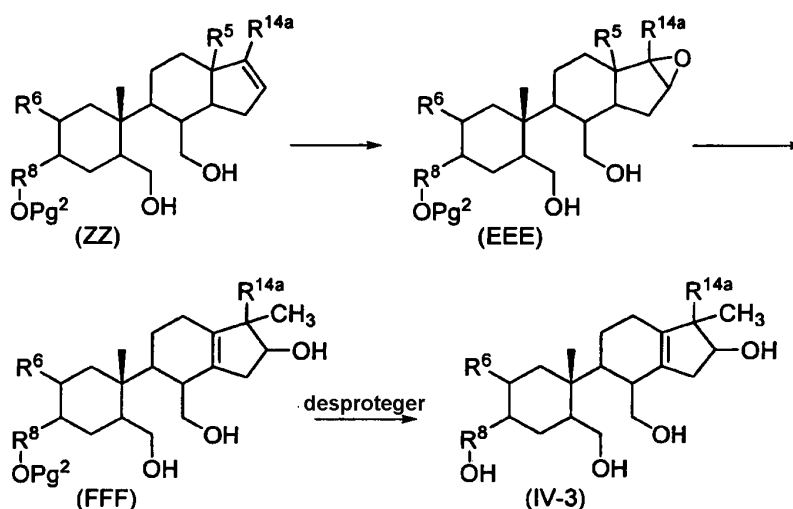
- 5 En general, los compuestos de fórmula (IV-2) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 4B, protegiendo en primer lugar el compuesto de fórmula (UU) bajo condiciones protectoras de oxígeno convencionales, tales como tratando el compuesto de fórmula (UU) con el grupo protector de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico para producir un compuesto de fórmula (W), que después se trata con un compuesto de litio de fórmula (KK) bajo condiciones de adición nucleofílica convencionales, tales como la especie de litio apropiada en un disolvente aprótico, para producir un compuesto de fórmula (WW), que entonces se desprotege bajo condiciones convencionales para producir el compuesto de fórmula (XX). El compuesto de fórmula (XX) después se hace reaccionar con peryodato de sodio para producir el compuesto de fórmula (YY). Una reducción con borohidruro de sodio de los grupos aldehído produce el compuesto de fórmula (ZZ). La protección selectiva de uno de los hidroxilos primarios bajo condiciones convencionales, tales como el tratamiento del compuesto de fórmula (ZZ) con el grupo protector de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico, produce el compuesto de fórmula (AAA). El compuesto de fórmula (AAA) después se trata con el compuesto de fórmula (QQ) bajo condiciones de formación de grupos salientes convencionales, tales como un tratamiento con el grupo activador de oxígeno apropiado bajo condiciones básicas en un disolvente aprótico, para producir el compuesto de fórmula (BBB). El compuesto de fórmula (BBB) después se trata haciéndolo reaccionar con azida de sodio en un disolvente aprótico, tal como DMF, para producir el compuesto de fórmula (CCC), que después se reduce bajo condiciones reductoras convencionales para producir el compuesto de fórmula (DDD), que entonces se desprotege bajo condiciones convencionales para producir el compuesto de fórmula (IV-2).

Como alternativa, la retirada del grupo Pg^2 de los compuestos de fórmula (ZZ) bajo condiciones convencionales, tales como el tratamiento del compuesto de fórmula (ZZ) con fluoruro de tetrabutilamonio (por ejemplo, cuando Pg^2 es *tert*-butildifenilsililo) o carbonato de potasio (por ejemplo, cuando Pg^2 es acetilo), produce un compuesto de fórmula (IV), tal como se definió anteriormente en el sumario de la invención.

J. Preparación de compuestos de fórmula (IV-3)

Los compuestos de fórmula (IV-3) son compuestos de fórmula (IV), tal como se describió anteriormente en el resumen de la invención, en la que R^1 es $-R^8-OH$, R^2 es $-CH_2OH$, R^5 es un enlace directo al carbono en C14, R^{13} es $-CH_2NH_2$, R^{14} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{15} es metilo, y R^{16} es hidrógeno, y se preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 4C, en el que R^5 y R^8 son como se describió anteriormente en el resumen de la invención para los compuestos de fórmula (IV), R^{14a} es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, R^{15a} es metilo, y Pg^2 se selecciona de un grupo protector de oxígeno, tal como *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, acetilo, preferiblemente acetilo:

35 Esquema de reacción 4C



Los compuestos de fórmula (ZZ) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos descritos en la presente.

- 40 En general, los compuestos de fórmula (IV-3) se preparan, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 4C, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (ZZ) con un agente oxidante, tal como ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, en un disolvente aprótico, para producir un compuesto de fórmula (EEE), que después se trata

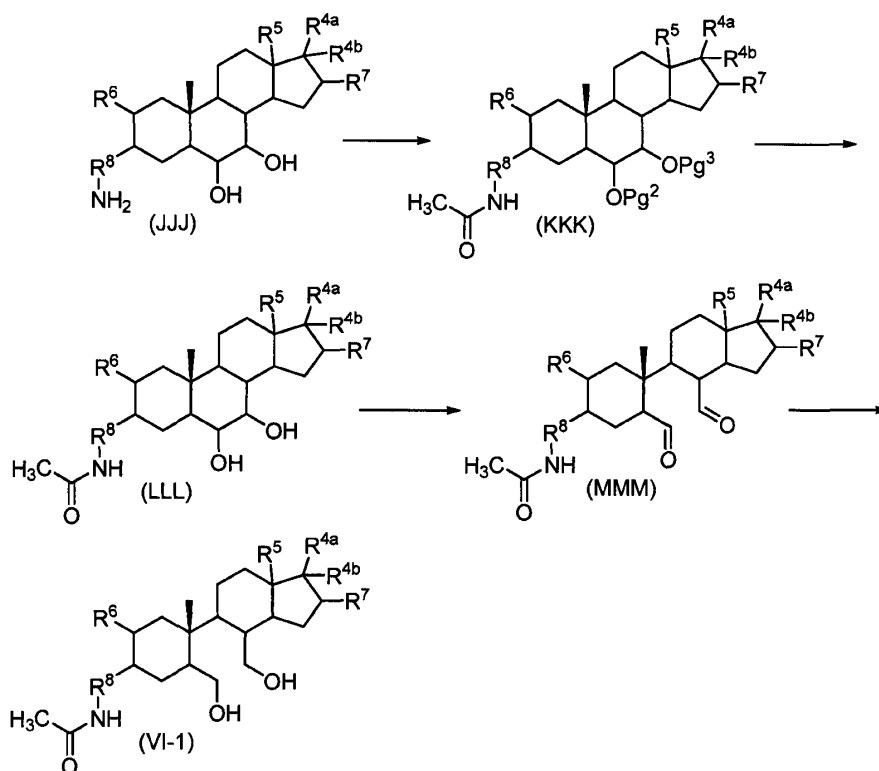
con ácido acético para producir el compuesto de fórmula (FFF). El grupo protector Pg² se retira mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tal como un tratamiento con carbonato de potasio en un disolvente prótico, para producir un compuesto de fórmula (IV-3).

L. Preparación de compuestos de fórmula (VI-1))

- 5 Los compuestos de fórmula (VI-1) son compuestos de fórmula (VI), tal como se describió anteriormente en el resumen de la invención, en los que R² y R¹³ son cada uno -CH₂OH, y R¹⁹ es -R⁸-N(H)C(O)R⁹, en la que R⁹ es como se describió anteriormente en el resumen de la invención para los compuestos de fórmula (VI), y preparan como se describe a continuación en el esquema de reacción 6, en el que R^{4a}, R^{4b}, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se describió anteriormente en el resumen de la invención para los compuestos de fórmula (VI), y Pg² y Pg³ son cada uno acetilo:

10

Esquema de reacción 6



Los compuestos de fórmula (JJJ) se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos similares a los descritos en la patente de EE. UU. n.º 6.635.629.

- 15 En general, los compuestos de fórmula (VI-1) tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 6, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (JJJ) con un agente acetilante apropiado, tal como anhídrido acético, para producir un compuesto de fórmula (KKK). Los hidroxilos primarios en el compuesto de fórmula (KKK) se desprotegen bajo condiciones convencionales, tales como bajo condiciones básicas en un disolvente prótico, para producir un compuesto de fórmula (LLL). El compuesto de fórmula (LLL) después se ha reaccionar con peryodato de sodio para producir el compuesto de fórmula (MMM). Una reducción con borohidruro de sodio de los
- 20 grupos aldehído produce el compuesto de fórmula (VI-1).

- 25 Todos los compuestos descritos en la presente que pueden prepararse y que pueden existir en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante un tratamiento con la base o el ácido inorgánico u orgánico apropiados. Las sales de los compuestos prepararos a continuación pueden convertirse en su forma de ácido o base libre mediante técnicas convencionales. Además, todos los compuestos de la invención que contienen un ácido o un grupo éster pueden convertirse en el correspondiente éster o ácido, respectivamente, mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos descritos en la presente.

- 30 Los compuestos representativos de la invención que se prepararon mediante los métodos descritos en la presente incluyen los compuestos listados a continuación en la tabla 1. El número del compuesto (comp.) en esta tabla se corresponde con el número del compuesto en los ejemplos 39-42 que aparecen a continuación (pero no se corresponde con el número del compuesto en los siguientes ejemplos 1-38).

ES 2 740 779 T3

Tabla 1

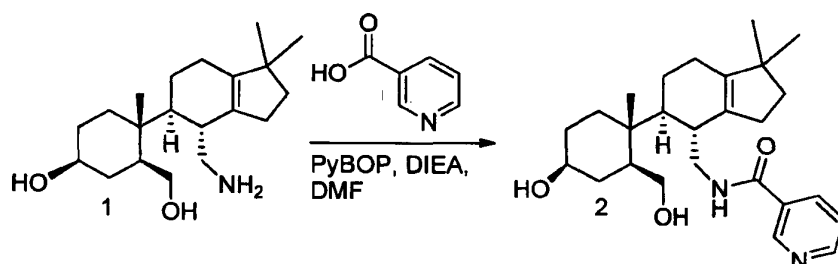
N.º de comp.	Nombre del compuesto
Comp. n.º 1	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)nicotinamida
Comp. n.º 2	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-dimetil-4-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 3	(E)-2-ciano-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metilguanidina
Comp. n.º 4	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea
Comp. n.º 5	1-etil-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)urea
Comp. n.º 6	1-((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metiltiourea
Comp. n.º 7	Diclorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-8a-metil-2,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 8	(4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-6-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-8a-metiloctahidroquinolin-2(1H)-ona
Comp. n.º 9	(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(aminometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 10	Clorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 11	Acetato de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 12	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 13	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3-(furan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 14	Acetato de (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetil-tetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 15	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 16	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 17	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 18 (referencia)	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 19	(1S,2R,4R,5S)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol
Comp. n.º 20	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 21	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol
Comp. n.º 22	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-5-il)-7a-

	metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol
Comp. n.º 23	((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(hidroximetil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-6-il)metanol
Comp. n.º 24	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(hidroximetil)-2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol
Comp. n.º 25	(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 26	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 27	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 28	(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-etinil-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 29	(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 30	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 31	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 32	N-((1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida
Comp. n.º 33	(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 34	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 35	(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol
Comp. n.º 36	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol
Comp. n.º 37	(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol
Comp. n.º 38	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol

Se proporcionan los siguientes ejemplos como ilustración. En resumen, los siguientes ejemplos describen la síntesis de compuestos representativos de esta invención y compuestos usados en la preparación de los compuestos de la invención, así como ensayos representativos para estos.

5 Ejemplo 1

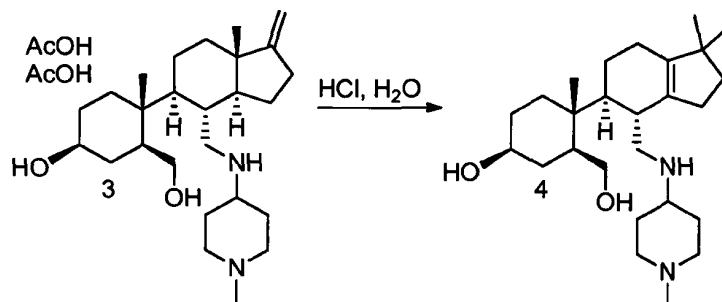
Síntesis de N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)nicotinamida (compuesto n.º 2)



5 A una disolución de (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(aminometil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 1, 53 mg, 0,16 mmol), PyBOP (104 mg, 0,200 mmol), y ácido nicotínico (25 mg, 0,20 mmol) en DMF (1,6 ml) se le añadió DIEA (0,07 ml, 0,4 mmol), y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc (40 ml). La disolución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)nicotinamida (compuesto n.º 2, 37 mg, 53%) como una espuma incolora. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,94 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,4, 5,3 Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,56 (dd, *J* = 13, 3,6 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,09-3,24 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,13-2,20 (m, 15H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,77 (s, 3H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 167,8, 152,6, 148,9, 144,8, 136,8, 135,0, 132,3, 125,2, 71,4, 63,3, 46,7, 44,2, 43,6, 41,6, 40,3, 38,6, 38,2, 35,7, 34,0, 33,0, 32,2, 27,2, 25,7, 20,9, 20,6, 19,9. ES-MS *m/z* 427 ([M+1]⁺).

Ejemplo 2

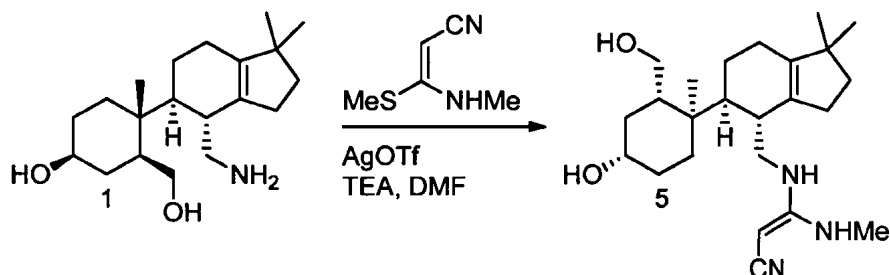
15 Síntesis de (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-dimetil-4-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 4)



20 Una disolución de diacetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-metil-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-metil-1-metilen-4-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)metil)octahidro-1H-inden-5-il)ciclohexanol (compuesto n.º 3, 153 mg, 0,284 mmol) en HCl(ac.) 1 N (6,9 ml) se agitó a 60 °C durante la noche. La disolución se enfrió hasta 0 °C, se ajustó a pH 12 usando NaOH(ac.) 10 N, y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-dimetil-4-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 4, 80 mg, 67%) como una espuma amarilla. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 3,82 (dd, *J* = 11, 2,3 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (dd, *J* = 12, 2,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,20-2,20 (m, 22H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 144,3, 135,5, 71,4, 63,4, 55,4, 55,3 (2C), 50,9, 46,7, 46,1, 43,7, 42,4, 40,2, 38,8, 37,7, 35,7, 34,2, 33,1, 32,7, 32,2 (2C), 27,3, 25,7, 20,9, 20,8, 20,0. ES-MS *m/z* 419 ([M+1]⁺).

Ejemplo 3

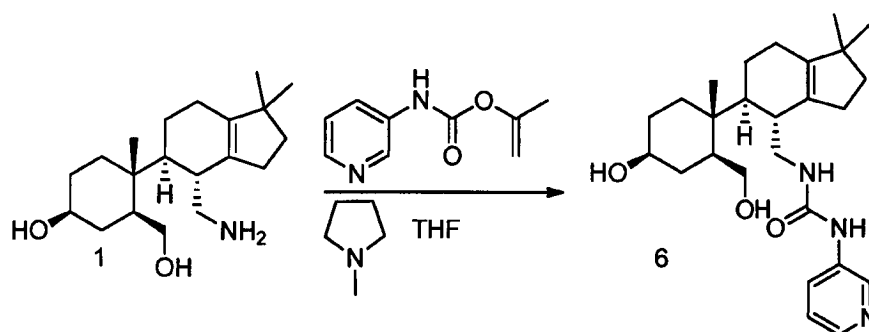
30 Síntesis de (E)-2-ciano-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metilguanidina (compuesto n.º 5)



Una disolución de (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(aminometil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 1, 71 mg, 0,22 mmol), S-metil-N-ciano-N'-metilcarbamidato (34 mg, 0,26 mmol), TEA (150 ml, 1,1 mmol) y AgOTf (95 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con EtOAc (40 ml) y salmuera (25 ml). Después de agitar durante 2 h, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml), después las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH al 4%, después al 10%, después al 15%/CH₂Cl₂) para producir (E)-2-ciano-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metilguanidina (compuesto n.º 5, 57 mg, 64%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 3,78 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,25-1,90 (5H), 1,80 (m, 1H), 1,65 (4H), 1,4-1,1 (5H), 1,00 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,80 (s, 3H). ES-MS *m/z* 403 ([M+1]⁺).

Ejemplo 4

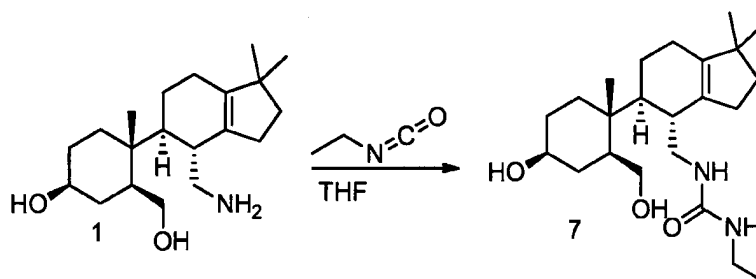
Síntesis de 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea (compuesto n.º 6)



A una disolución de (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(aminometil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 1, 61 mg, 0,19 mmol) y éster isopropenílico del ácido piridin-3-ilcarbámico (41 mg, 0,23 mmol, preparado según Gallou, I. *et al.*, J. Org. Chem., 2005, 70 (17), pp. 6960-6963) en THF (1,5 ml) se le añadió 1-metilpirrolidina (0,02 ml, 0,2 mmol), y la disolución se calentó hasta 55 °C bajo una atmósfera de argón durante 16 h. La disolución se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/Me-OH/NH₄OH 100:10:2) para producir 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea (compuesto n.º 6, 67 mg, 80%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 1,4, 5,0 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 4,8, 8,4 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 3,1, 11 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,00 (dd, *J* = 9,6, 14 Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,15-2,25 (m, 16H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 157,8, 144,7, 143,3, 140,8, 138,7, 135,1, 127,7, 125,2, 71,4, 63,3, 46,7, 44,1, 43,6, 41,7, 40,3, 38,7, 38,5, 35,6, 33,9, 33,0, 32,2, 27,2, 25,7, 20,9, 20,7, 19,9. ES-MS *m/z* 442 ([M+1]⁺).

Ejemplo 5

Síntesis de 1-etil-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)urea (compuesto n.º 7)

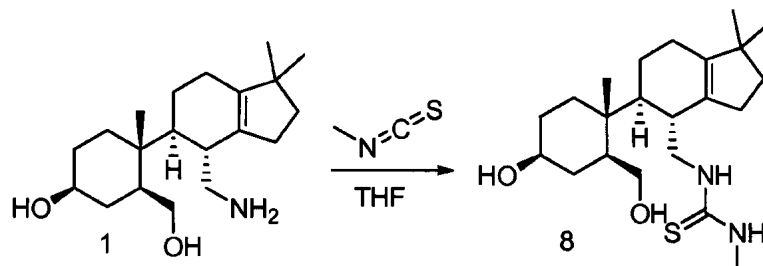


A una disolución de (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(aminometil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 1, 50 mg, 0,16 mmol) en THF (1,6 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió isocianato de etilo (0,03 ml, 0,4 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir 1-etil-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)urea (compuesto n.º 7, 48 mg, 79%) como una espuma incolora. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 5,93 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 2,9, 10 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,16 (m, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,18-2,22 (m, 17H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,83 (s, 3H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 161,1,

144,3, 135,4, 71,4, 63,3, 46,7, 44,1, 43,6, 41,4, 40,3, 38,8, 38,6, 35,8, 35,7, 34,0, 33,0, 32,2, 27,3, 25,7, 20,9, 20,7, 19,8, 15,9. ES-MS m/z 393 ($[M+1]^+$).

Ejemplo 6

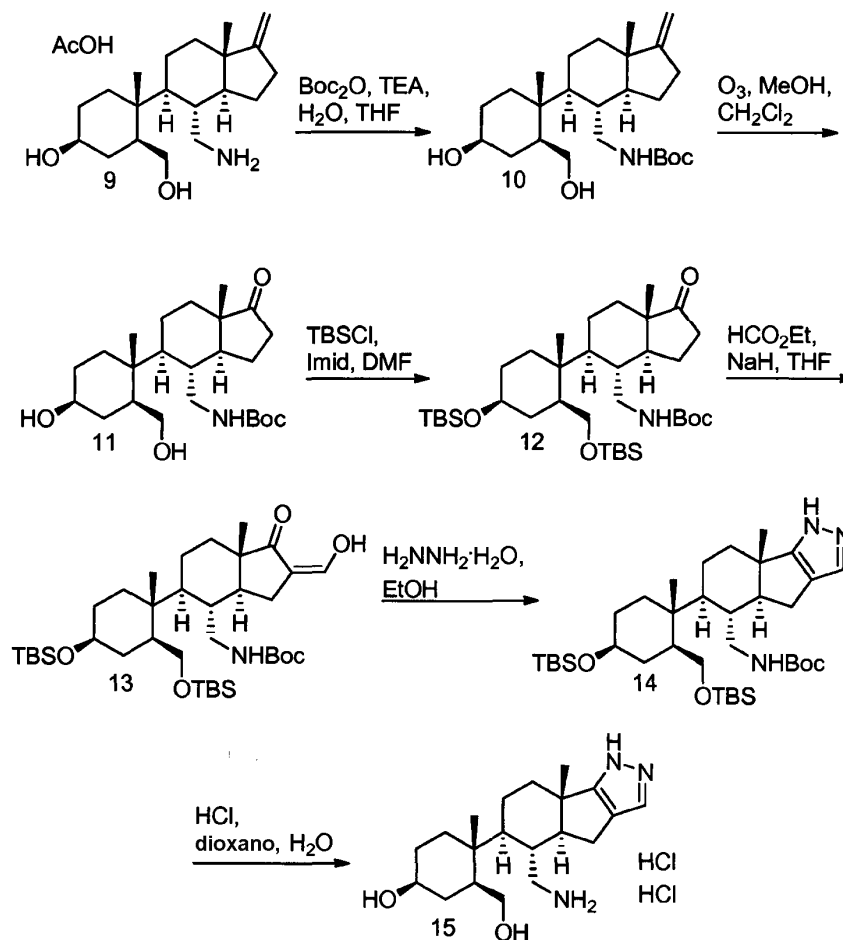
5 Síntesis de 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metiltiourea (compuesto n.º 8)



10 A una disolución de (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(aminometil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 1, 49 mg, 0,15 mmol) en THF (1,5 ml) bajo una atmósfera de argón se le añadió isotiocianato de metilo (24 mg, 0,33 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 100:10:2) para producir 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metiltiourea (compuesto n.º 8, 51 mg, 85%) como una espuma incolora. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 3,80 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 1,18-2,21 (m, 17H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); RMN de ^{13}C (CD_3OD): δ 183,8, 144,6, 135,2, 71,4, 63,4, 46,7, 43,6, 41,3, 40,3, 38,6, 38,0, 35,7, 33,9, 32,9, 32,2, 30,7, 27,3, 25,7, 20,9, 20,8, 19,8. ES-MS m/z 395 ($[M+1]^+$).

Ejemplo 7

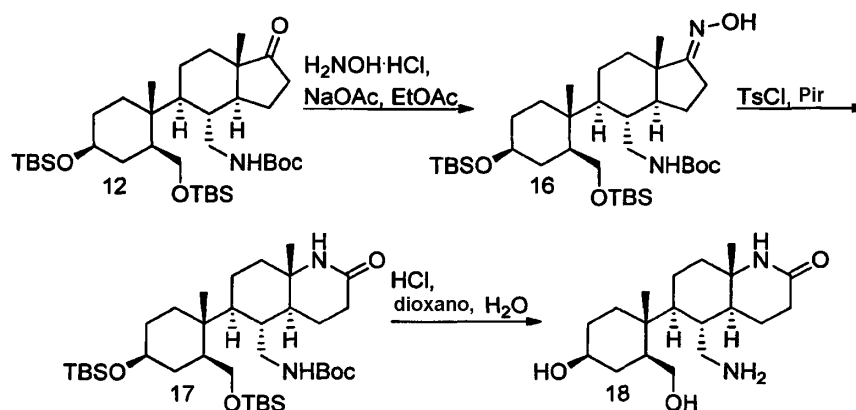
Síntesis de dihidroclorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-8a-metil-2,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 15)



- 5 A. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 9, 1,45 g, 3,80 mmol) en H₂O al 10%/THF (19 ml) se le añadió TEA (1,17 ml, 8,39 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (912 mg, 4,18 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió EtOAc (25 ml), y la disolución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 x 15 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 10, 1,78 g).
- 10 B. Una suspensión de (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 10, 1,78 g) en Me-OH al 20%/CH₂Cl₂ (20 ml) se enfrió hasta -78 °C mientras se hacía pasar O₂(g) a través de la mezcla, y después se hizo pasar O₃(g) a través de la mezcla a -78 °C durante 2 h. Se añadió más MeOH (19 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml), y se hizo pasar O₃(g) a través de la mezcla durante 40 min más, seguido de una corriente de O₂(g) durante 10 min. La mezcla se trató con sulfuro de dimetilo (1,4 ml, 19 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró. La disolución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (4 x 20 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 100:8) para producir (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 11, 1,45 g, 90% en 2 etapas) como una espuma incolora.
- 15 C. A una disolución de (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 11, 1,43 g, 3,38 mmol) en DMF (6,8 ml) se le añadió imidazol (644 mg, 9,46 mmol) y TBSCl (1,27 g, 8,43 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl(ac.) 1 N (2 x 30 ml) y salmuera (5 x 30 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 12, 1,56 g, 71%) como una espuma incolora.
- 20 D. Una disolución de (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 12, 0,85 g, 1,3 mmol) en THF (2,6 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 209 mg, 5,23 mmol) en THF (2,6 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 5 min a 0 °C, se añadió formiato de etilo (0,63 ml, 7,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (25 ml), seguido de EtOAc (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con H₂O (10 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir (((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-2-(hidroximetilen)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 13, 0,89 g) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 25 E. A una disolución de (((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-2-(hidroximetilen)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 13, 203 mg, 0,298 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (0,022 ml, 0,45 mmol), y la disolución se calentó a reflujo durante 1 h y después se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y salmuera (10 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1) para producir (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 14, 124 mg, 61% en 2 etapas) como una espuma incolora.
- 30 F. A una suspensión de (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 14, 60 mg, 0,089 mmol) en H₂O 1:1/1,4-dioxano (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml), y la disolución se calentó a temperatura ambiente durante 2,3 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (5 x 20 ml). El residuo se disolvió en MeOH (2 ml), y el volumen se redujo hasta aproximadamente 0,5 ml al vacío. Se añadió Et₂O (30 ml), produciendo un precipitado de color pálido, y el sobrenadante se decantó. Se añadió más Et₂O (30 ml), y el sobrenadante se decantó. El residuo se secó al vacío para producir dihidroclorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-8a-metil-2,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 15, 31 mg, 84%) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,80 (s a, 2H), 7,39 (s, 1H), 3,54 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 1,09-2,50 (m, 15H), 0,98 (s, 3H), 0,90 (s, 3H). ES-MS m/z 348 ([M+1]⁺).
- 35

Ejemplo de referencia 8

Síntesis de (4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-6-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-8a-metiloctahidroquinolin-2(1H)-ona (compuesto n.º 18)



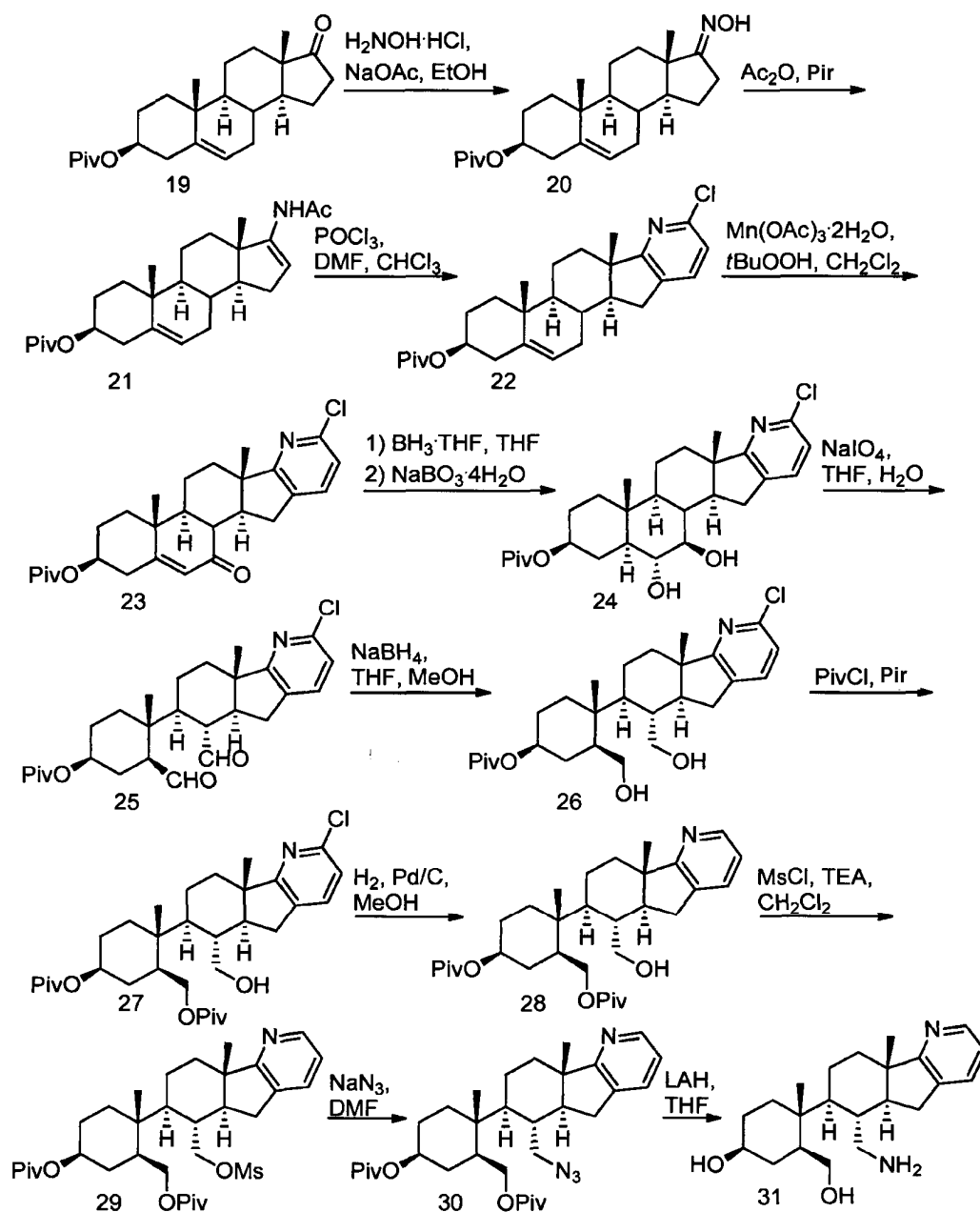
5 A. Una mezcla de (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-oxooctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 12, 643 mg, 0,986 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (274 mg, 3,94 mmol), y NaOAc (324 mg, 3,95 mmol) se calentó a reflujo en EtOH (14 ml) bajo una atmósfera de argón durante 2 h y después se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml), y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir (((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-1-(hidroxiimino)-7a-metiloctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 16, 647 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 B. A una disolución de (((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-1-(hidroxiimino)-7a-metiloctahidro-1H-inden-4-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 16, 644 mg, 0,965 mmol) en piridina (8,0 ml) se le añadió TsCl (202 mg, 1,06 mmol) de modo discontinuo a lo largo de 2 min. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, se añadió más TsCl (202 mg, 1,06 mmol) y se agitó durante 6 h más. A la mezcla se le añadió H₂O (10 ml) y después se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml), después se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 30 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para producir (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-8a-metil-2-oxodecahidroquinolin-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 17, 186 mg, 28% en 2 etapas) como un sólido de color pálido.

25 C. A una suspensión de (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-8a-metil-2-oxodecahidroquinolin-5-il)metil)carbamato de terc-butilo (compuesto n.º 17, 186 mg, 0,279 mmol) en H₂O 1:1/1,4-dioxano (3 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h y después se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se lavó con NaOH(ac.) 1 N (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). Las capas acuosas reunidas se concentraron, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con PhMe (30 ml). El residuo se agitó en MeOH (30 ml), después se filtró y se concentró. El residuo se agitó en MeOH al 20%/CH₂Cl₂ (30 ml), después se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-6-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-8a-metiloctahidroquinolin-2(1H)-ona (compuesto n.º 18, 38 mg, 40%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 3,71 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,05-3,19 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,26-2,00 (m, 15H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 174,5, 71,0, 62,8, 55,2, 45,0, 44,8, 43,8, 40,8, 40,6, 40,3, 38,0, 35,3, 32,0, 31,5, 31,1, 23,9, 21,8, 21,3, 21,1. ES-MS *m/z* 339 ([M+1]⁺).

Ejemplo 9

35 Síntesis de (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(aminometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 31)



5 A. Una disolución de pivalato de (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-dimetil-17-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 19, 2,88 g, 7,73 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,15 g, 30,9 mmol), y NaOAc (2,54 g, 31,0 mmol) se calentó a reflujo en EtOH (52 ml) bajo una atmósfera de argón durante 2 h, y después se dejó que se enfriase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (200 ml), y se recogió un sólido incoloro mediante filtración y se lavó con H₂O (200 ml). El sólido recogido se repartió entre CH₂Cl₂ (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir pivalato de (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(hidroxiimino)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 20, 2,98 g) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 B. A una disolución de pivalato de (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(hidroxiimino)-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 20, 2,98 g, 7,69 mmol) en piridina (45 ml) se le añadió Ac₂O (30 ml, 320 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 22 h y después se concentró. Se añadió Et₂O (150 ml), y la mezcla se lavó con K₂CO₃(ac.) 1 M (45 ml). La mezcla se filtró a través de Celite, y la capa orgánica se lavó con H₂O (50 ml) y salmuera (20 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina y el Ac₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 50 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 30:70-40:60) para producir pivalato de (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-acetamido-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 21, 1,41 g, 44% en 2 etapas) como un sólido de color

pálido.

C. A DMF a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió oxiclورو de fósforo (5,7 ml, 61 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Una disolución de pivalato de (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-acetamido-10,13-dimetil-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 21, 1,41 g, 3,41 mmol) en CHCl₃ (85 ml) se añadió y se agitó a 0 °C durante 2 h y después se calentó hasta 65 °C durante 3,5 h. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y se vertió sobre H₂O helada. A la mezcla se le añadió NaOH(ac.) 10 N hasta que se alcanzó pH 8, y la fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 5:95) para producir pivalato de (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-cloro-6a,8a-dimetil-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-dodecahidro-1H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-*b*]piridin-4-ilo (compuesto n.º 22, 1,00 g, 66%) como cristales incoloros.

D. A una disolución de pivalato de (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-cloro-6a,8a-dimetil-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-dodecahidro-1H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-*b*]piridin-4-ilo (compuesto n.º 22, 1,00 g, 2,26 mmol) en CH₂Cl₂ (16 ml) se le añadieron tamices moleculares 3 A (1,1 g), seguido de ^tBuOOH (2,06 ml de una disolución 5,5 M en decano, 11,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 25 min, se añadió acetato de manganeso (III) dihidrato (61 mg, 0,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Se añadió Celite (0,8 g) y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (30 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir pivalato de (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-cloro-6a,8a-dimetil-1-oxo-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-dodecahidro-1H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-*b*]piridin-4-ilo (compuesto n.º 23, 0,54 g, 52%) como cristales incoloros.

E. Una disolución de pivalato de (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-cloro-6a,8a-dimetil-1-oxo-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-dodecahidro-1H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-*b*]piridin-4-ilo (compuesto n.º 23, 0,54 g, 1,2 mmol) en THF (3,9 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió borano (3,6 ml de una disolución 1 M en THF, 3,6 mmol) a lo largo de 2 h. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 26 h, después se enfrió hasta 0 °C y se añadió H₂O (4 ml) gota a gota, seguido de NaBO₃·4H₂O (547 mg, 3,56 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente con agitación a lo largo de 19 h y después se diluyó con H₂O (6 ml) y EtOAc (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se filtró a través de gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) para producir pivalato de (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-cloro-1,2-dihidroxi-6a,8a-dimetil-2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-tetradecahidro-1H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-*b*]piridin-4-ilo (compuesto n.º 24, 431 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

F. A una disolución de pivalato de (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-cloro-1,2-dihidroxi-6a,8a-dimetil-2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-tetradecahidro-1H-nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-*b*]piridin-4-ilo (compuesto n.º 24, 431 mg) en THF (9,1 ml) se le añadió una suspensión de NaO₄ (387 mg, 1,81 mmol) en H₂O (1,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (25 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (15 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir pivalato de (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-cloro-6-formil-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-*b*]piridin-7-il)-3-formil-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 25, 424 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

G. Una disolución de pivalato de (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-cloro-6-formil-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-*b*]piridin-7-il)-3-formil-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 25, 424 mg) en THF/MeOH 3:1 (9 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió NaBH₄ (69 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió ácido acético(ac.) al 80% gota a gota. La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaOH(ac.) 1 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1) para producir pivalato de (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-cloro-6-(hidroximetil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-*b*]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 26, 262 mg, 46% en 3 etapas) como un aceite incoloro.

H. A una disolución de pivalato de (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-cloro-6-(hidroximetil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-*b*]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 26, 262 mg, 0,548 mmol) en piridina (5,5 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (0,074 ml, 0,60 mmol) gota a gota y después se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 3 h. Se añadió más cloruro de pivaloilo (0,030 ml, 0,24 mmol) y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y salmuera (10 ml), y después se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con hexanos (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 10:90) para producir pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-cloro-6-(hidroximetil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-*b*]piridin-7-il)-2-metil-5-(pivaloilo)oxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 27, 106 mg, 34%) como un aceite incoloro.

I. A una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-cloro-6-(hidroximetil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-2-metil-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 27, 128 mg, 0,228 mmol) en MeOH (8,0 ml) se le añadió Pd al 10%/C (35 mg) y después se agitó bajo una atmósfera de H₂(g) a 206,84 kPa (30 psi) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y después se concentró para producir pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(hidroximetil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-2-metil-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 28, 121 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

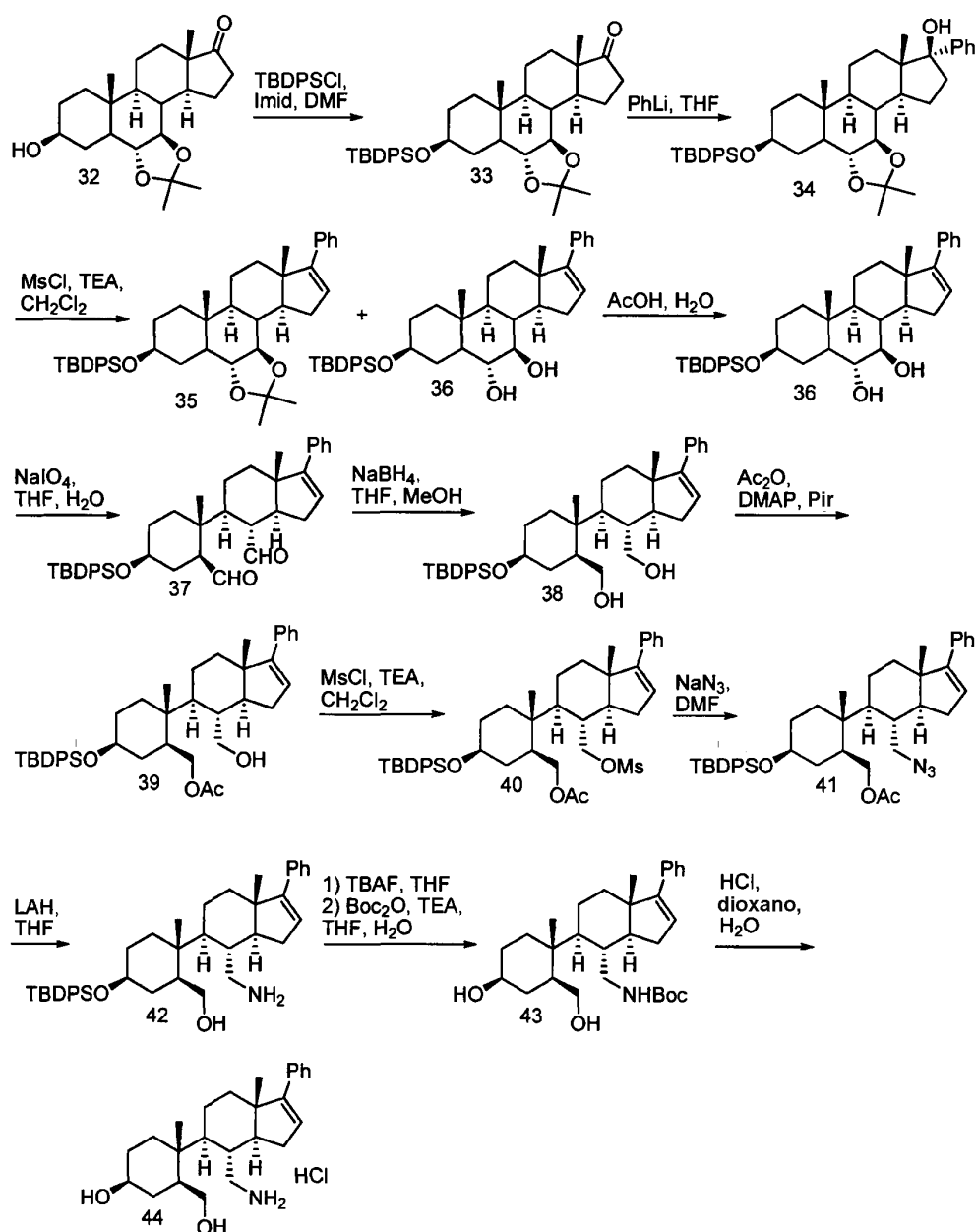
J. A una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(hidroximetil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-2-metil-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 28, 120 mg) y TEA (0,063 ml, 0,45 mmol) en CH₂Cl₂ (4,5 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,026 ml, 0,34 mmol), y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir pivalato de ((1S,2R,5S)-2-metil-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-metil-6-((metilsulfonil)oxi)metil)-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 29, 143 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

K. Se añadió azida de sodio (44 mg, 0,68 mmol) a una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-2-metil-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-metil-6-((metilsulfonil)oxi)metil)-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 29, 143 mg) en DMF (1,1 ml), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y H₂O (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(azidometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-2-metil-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 30, 108 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

L. Una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(azidometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-2-metil-5-(pivaloiloxi)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 30, 108 mg) en THF (1,0 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió gota a gota LiAlH₄ (0,39 ml de una disolución 2 M en THF, 0,78 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 21 h, la mezcla se diluyó con THF (2 ml) y se agitó durante 1,5 h más. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió H₂O (0,030 ml), seguido de NaOH(ac.) al 15% (0,030 ml) y H₂O (0,090 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(aminometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 31, 32 mg, 39% en 4 etapas) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,33 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11, 2,9 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,06-3,20 (m, 2H), 2,67-2,87 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,17-1,63 (m, 10H), 0,94 (s, 3H), 0,70-0,94 (m, 2H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 171,6, 148,8, 137,5, 134,3, 123,1, 71,3, 62,7, 50,3, 48,2, 47,7, 43,4, 43,0, 41,9, 38,6, 38,2, 37,9, 35,2, 32,8, 31,7, 31,1, 20,0, 18,1. ES-MS *m/z* 359 ([M+1]⁺).

Ejemplo 10

Síntesis de clorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 44)



- 5 A. A una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametiltetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 32, 2,11 g, 5,82 mmol) en DMF (5,8 ml) se le añadió imidazol (476 mg, 6,99 mmol) y TBDPSCI (1,64 ml, 6,41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 3 d. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl(ac.) 1 N (2 x 20 ml) y salmuera (5 x 20 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 10:90) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametiltetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 2,70 g, 77%) como una espuma incolora.
- 10 B. Se añadió gota a gota fenil-litio (0,99 M/THF, 7,0 ml, 6,9 mmol) a lo largo de 5 min a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametiltetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,38 g, 2,30 mmol) en THF (23 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 34, 1,40 g).
- 15 C. A una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-

5 tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 34, 1,40 g) y TEA (2,87 ml, 20,6 mmol) en CH₂Cl₂ (41 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,80 ml, 10 mmol) gota a gota, y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón 0 °C durante 40 min. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 3:97) para producir terc-butildifenil(((2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenil-2,3,4,4a,4b,5,6,6a,9,9a,9b,9c,12a,12b-tetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-il)oxi)silano (compuesto n.º 35, 0,28 g) como una goma incolora. Otra elución con EtOAc/hexanos 25:75 produjo (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-fenil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diol (compuesto n.º 36, 677 mg) como cristales incoloros.

15 D. Una suspensión de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-fenil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diol (compuesto n.º 35, 0,28 g) en ácido acético(ac.) al 80% (5 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (4 x 20 ml) para producir (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-fenil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diol (compuesto n.º 36, 289 mg) como una espuma incolora.

20 E. Los dos lotes de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-fenil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diol anteriores (compuesto n.º 36, 677 mg y 289 mg) se reunieron y se disolvieron en THF (16 ml). Se añadió una suspensión de NaIO₄ (665 mg, 3,11 mmol) en H₂O (1,6 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir (3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-formil-1-metilciclohexil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-7-carbaldehído (compuesto n.º 37, 914 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

30 F. Una disolución de (3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-formil-1-metilciclohexil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-7-carbaldehído (compuesto n.º 37, 914 mg) en THF/Me-OH 1:1 (15 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió NaBH₄ (112 mg, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió hasta 0 °C y se añadió ácido acético(ac.) al 80% (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaOH(ac.) 1 N (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH(ac.) 1 N hasta que los lavados permanecieron básicos, después se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂15:85) para producir ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 38, 743 mg, 52% en 5 etapas) como un sólido incoloro.

35 G. A una disolución de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 38, 634 mg, 1,02 mmol) y DMAP (12 mg, 0,098 mmol) en piridina (6,8 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió Ac₂O (0,096 ml, 1,0 mmol) gota a gota a lo largo de 55 min y después se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (3 x 20 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 20:80) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 39, 450 mg, 66%) como una espuma incolora.

45 H. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 39, 450 mg, 0,677 mmol) y TEA (0,28 ml, 2,0 mmol) en CH₂Cl₂ (6,8 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,079 ml, 1,0 mmol), y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 45 min. La disolución se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 15 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metil-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-metil-7-((metilsulfonil)oxi)metil)-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 40, 508 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

55 I. Se añadió azida de sodio (132 mg, 2,03 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metil-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-metil-7-((metilsulfonil)oxi)metil)-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 40, 508 mg) en DMF (4,5 ml), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (5 x 15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir acetato de ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(azidometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metil (compuesto n.º 41, 467 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

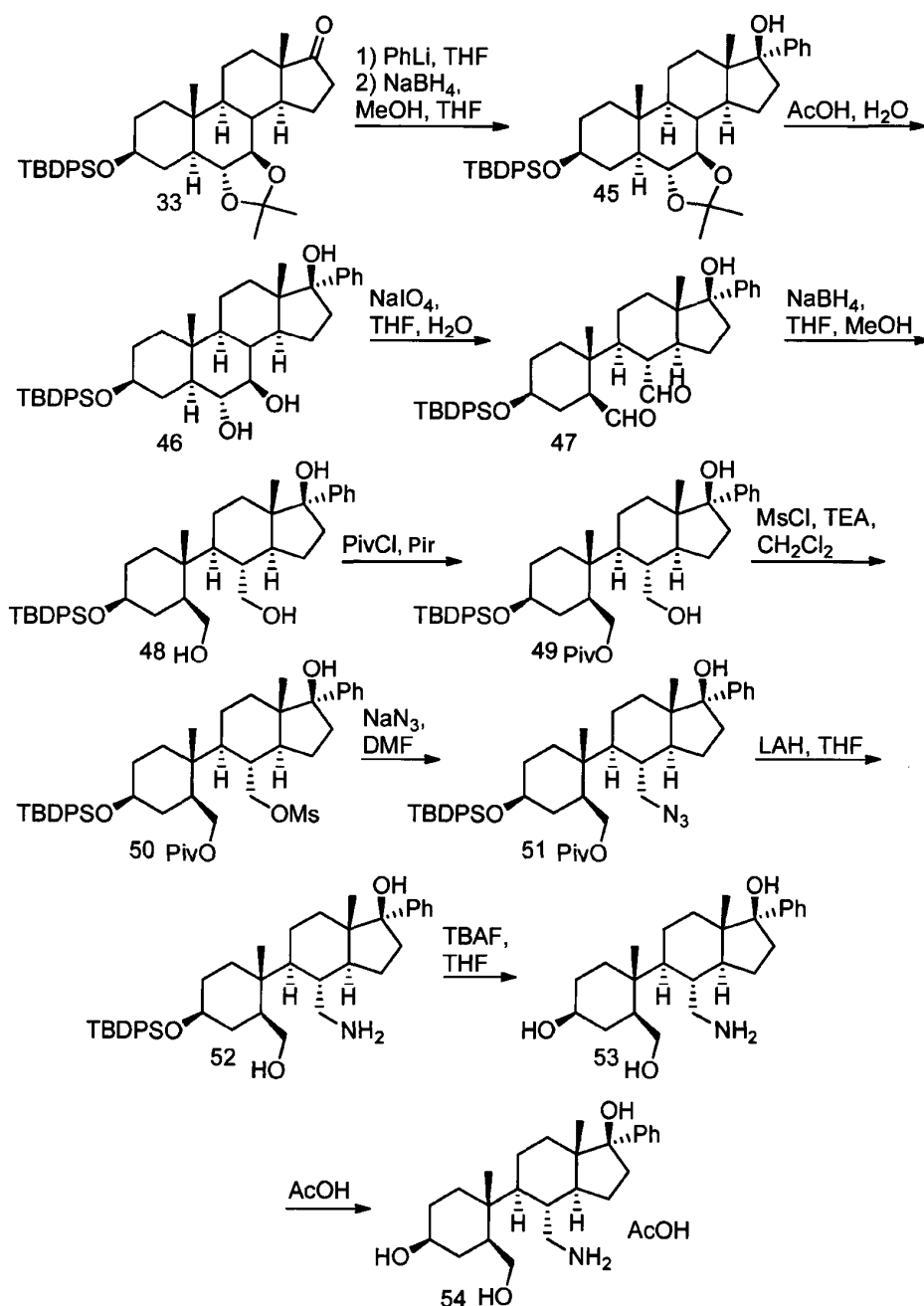
J. Una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(azidometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metil (compuesto n.º 41, 467 mg) en THF (12 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió LiAlH₄ (1,7 ml de una disolución 2 M en THF, 3,4 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente a lo largo de 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla se diluyó con THF (5 ml) y se agitó durante 10 min más. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió H₂O (0,076 ml), seguido de NaOH(ac.) al 15% (0,076 ml) y H₂O (0,23 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 6:94) para producir ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 42, 195 mg).

K. Se añadió TBAF (0,47 ml de una disolución 1 M en THF, 0,47 mmol) a una disolución de ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 42, 195 mg) en THF (6,3 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y después se agitó durante 18 h. La disolución se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₄OH 100:10:2). El residuo (79 mg), dicarbonato de di-*terc*-butilo (58 mg, 0,27 mmol), y TEA (0,043 ml, 0,31 mmol) en H₂O al 10%/THF (4,1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml), y la disolución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (4 x 10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95) para producir (((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (compuesto n.º 43, 81 mg, 25% en 5 etapas) como un sólido incoloro.

L. A una disolución de (((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-7-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (compuesto n.º 43, 80 mg, 0,17 mmol) en H₂O/1,4-dioxano 1:1 (3 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (3 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (5 x 20 ml), y el residuo se disolvió en MeOH (0,4 ml). Se añadió Et₂O (30 ml), produciendo un precipitado amarillo, y el sobrenadante se decantó. Se añadió más éter (30 ml) y el sobrenadante se decantó. El residuo se secó al vacío para producir clorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 44, 30 mg, 43%) como un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,21-7,37 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,25-2,17 (m, 15H), 1,09 (s, 6H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 156,0, 137,6, 129,1 (2C), 127,9, 127,6 (2C), 126,7, 70,8, 62,7, 54,4, 48,0, 45,5, 44,5, 44,1, 38,2, 36,5, 35,8, 34,8, 33,1, 32,6, 32,0, 23,9, 22,5, 17,3. ES-MS m/z 384 ([M+1]⁺).

Ejemplo 11

Síntesis de acetato de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 54)



5 A. Se añadió gota a gota fenil-litio (5,50 ml de una disolución 0,99 M en THF, 5,45 mmol) a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametiltetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,09 g, 1,81 mmol) en THF (18 ml) a 0 °C
 10 bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió salmuera (20 ml), seguido de EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir una espuma incolora (1,11 g). Para facilitar la purificación, la espuma (1,11 g) se disolvió en MeOH (10 ml) y THF (2 ml), y se añadió NaBH₄ (62 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 1,5 h, después se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 45, 851 mg, 69% en 2 etapas) como una espuma incolora.

B. Una suspensión de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 45, 851 mg, 1,25 mmol) en ácido acético(ac.) al 80% (12,5 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2 h y después se concentró. La

eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (2 x 30 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) para producir (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,133,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 46, 641 mg, 80%) como una espuma incolora.

5 C. Una suspensión de NaIO₄ (373 mg, 1,74 mmol) en H₂O (0,9 ml) se añadió a una disolución de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,133,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 46, 557 mg, 0,872 mmol) en THF (8,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-formil-1-metilciclohexil)-1-hidroxi-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-4-carbaldehído (compuesto n.º 47, 593 mg) que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 D. Una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-formil-1-metilciclohexil)-1-hidroxi-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-4-carbaldehído (compuesto n.º 47, 593 mg) en THF/MeOH 3:1 (8 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió NaBH₄ (66 mg, 1,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxiometil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 48, 558 mg) que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 E. A una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxiometil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 48, 478 mg) en piridina (5,0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de pivaloilo (0,096 ml, 0,78 mmol) gota a gota y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió más cloruro de pivaloilo (0,030 ml, 0,24 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y salmuera (15 ml), y después se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con hexanos (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 25:75) para producir pivalato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 49, 281 mg, 52% en 3 etapas) como una espuma incolora.

25 F. A una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 49, 281 mg, 0,388 mmol) y TEA (0,15 ml, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a 0 °C se le añadió una disolución de MsCl (80 mg, 0,70 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml), y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2,5 h. La disolución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (40 ml). La disolución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (2 x 20 ml). El pivalato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-7a-metil-4-((metilsulfonil)oxi)metil)-1-feniloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 50, 392 mg) que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

30 G. Se añadió NaN₃ (76 mg, 1,2 mmol) a una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-7a-metil-4-((metilsulfonil)oxi)metil)-1-feniloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 50, 392 mg) en DMF (3,9 ml), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con H₂O (20 ml) y salmuera (5 x 20 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró para producir pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-5-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metil (compuesto n.º 51, 315 mg) como una espuma de color pálido que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

35 H. Una disolución de pivalato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-5-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metil (compuesto n.º 51, 315 mg) en THF (4 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón, y se añadió LiAlH₄ (0,78 ml de una disolución 2 M en THF, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con THF (4 ml) y se agitó durante 68 h más. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió H₂O (0,060 ml), seguido de NaOH(ac.) al 15% (0,060 ml) y H₂O (0,18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 1:99-10:90) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 52, 112 mg) como un aceite de color pálido.

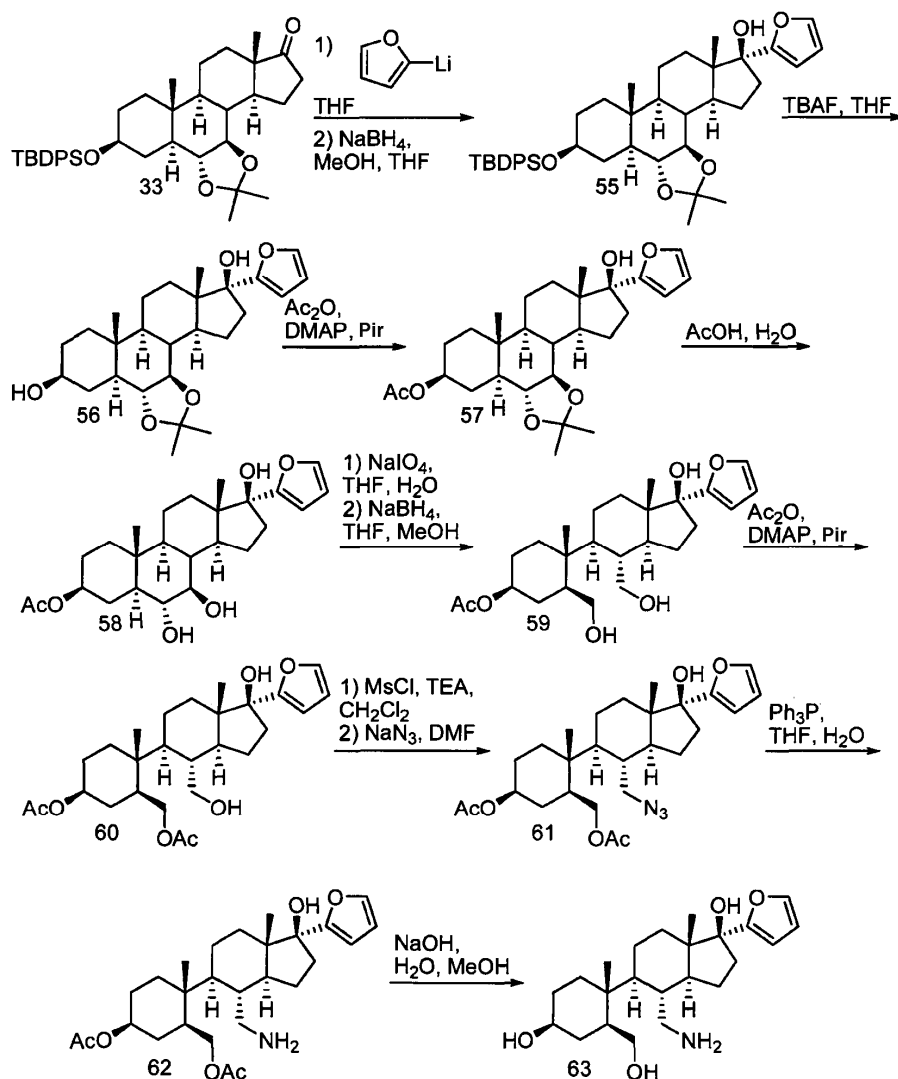
40 I. Se añadió TBAF (0,35 ml de una disolución 1 M en THF, 0,35 mmol) a una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 52, 112 mg) en THF (3,5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y

después se agitó durante 25 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 53, 39 mg) como un sólido incoloro.

- 5 J. Una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 53, 39 mg) se disolvió en AcOH (6 ml) y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se concentró, seguido de la eliminación azeotrópica del AcOH usando MeOH/PhMe 1:5 (12 ml). El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml) y se añadió Et₂O (30 ml) para producir un precipitado. Se dejó la mezcla en reposo a temperatura ambiente y después el sobrenadante se retiró mediante decantación. La eliminación azeotrópica de los volátiles remanentes usando Et₂O (3 x 10 ml) produjo acetato de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 54, 37 mg, 21% en 5 etapas) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,22 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,16-1,94 (m, 17H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,42 (m, 1H). ES-MS m/z 402 ([M+1]⁺).

15 Ejemplo 12

Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-yl)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 63)



- 20 A. Se añadió n-butil-litio (4,4 ml de una disolución 1,7 M en hexanos, 7,5 mmol) a una disolución de furano (591 mg, 8,68 mmol) en THF (14 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-14-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,49 g, 2,48 mmol) en THF (11 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y después se añadió H₂O (5 ml) y salmuera (15 ml), seguido

- de EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Para facilitar la purificación, el residuo se disolvió en MeOH/THF 5:1 (24 ml), y se añadió NaBH₄ (94 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 1,8 h, después se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con salmuera (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 20:80) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-(furan-2-il)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 55, 1,41 g, 85%) como una espuma de color pálido.
- 10 B. Se añadió TBAF (4,2 ml de una disolución 1 M en THF, 4,2 mmol) a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-(furan-2-il)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 55, 1,41 g, 2,11 mmol) en THF (21 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y después se agitó durante 39 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 60:40) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(furan-2-il)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 56, 878 mg, 97%) como una espuma incolora.
- 15 C. A una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(furan-2-il)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 56, 878 mg, 2,04 mmol) y DMAP (25 mg, 0,20 mmol) en piridina (10 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (292 mg, 2,86 mmol) en piridina (10 ml) a lo largo de 1,75 h y después se agitó a 0 °C durante 4,5 h. La mezcla se diluyó con PhMe (10 ml) y se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). La espuma de color verde claro, acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(furan-2-il)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 57), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 20 D. Una suspensión de acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(furan-2-il)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 57) en ácido acético(ac.) al 80% (20 ml) se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 30 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 50:50-60:40) para producir acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(furan-2-il)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 58, 641 mg, 73% en 2 etapas) como una espuma incolora.
- 30 E. Se añadió NaIO₄ (634 mg, 2,96 mmol) a una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(furan-2-il)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 58, 641 mg, 1,48 mmol) en THF/H₂O 10:1 (16,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma incolora resultante (657 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (15 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH₄ (112 mg, 2,96 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió acetona (6 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (15 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma incolora, acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 59, 638 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 45 F. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 59, 638 mg) y DMAP (18 mg, 0,15 mmol) en piridina (7,5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (180 mg, 1,76 mmol) en piridina (7,5 ml) a lo largo de 2 h y después se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 20:80-40:60) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 60, 509 mg, 72% en 3 etapas) como una espuma incolora.
- 50 G. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 60, 509 mg, 1,07 mmol) y TEA (0,19 ml, 1,4 mmol) en CH₂Cl₂ (11 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,091 ml, 1,2 mmol), y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (3 x 20 ml), y el aceite amarillo resultante (798 mg) se disolvió en DMF (5,3 ml). Se añadió NaN₃ (208 mg, 3,20 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 16 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (80 ml), H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), después se secó (MgSO₄) y
- 60

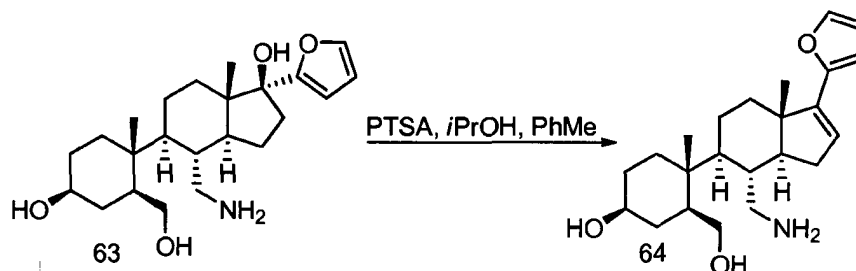
se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 10:90) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 61, 485 mg, 90% en 2 etapas) como una goma incolora.

5 H. Se añadió trifenilfosfina (292 mg, 1,11 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 17, 279 mg, 0,556 mmol) en THF/H₂O 10:1 (6,2 ml) y después se calentó hasta 50 °C bajo una atmósfera de argón durante 17 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (2 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95, después CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:5:1) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 62, 244 mg, 92%) como una goma incolora.

15 I. A una suspensión de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-1-hidroxi-7a-metiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 62, 212 mg, 0,446 mmol) en MeOH (4,5 ml) se le añadió NaOH(ac.) 10 N (0,45 ml, 4,5 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml), H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa acuosa se extrajo con MeOH/CH₂Cl₂ 1:9 (5 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 63, 145 mg, 83%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,42 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,17-1,83 (m, 14H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,52 (m, 1H). ES-MS *m/z* 392 ([M+1]⁺).

Ejemplo 13

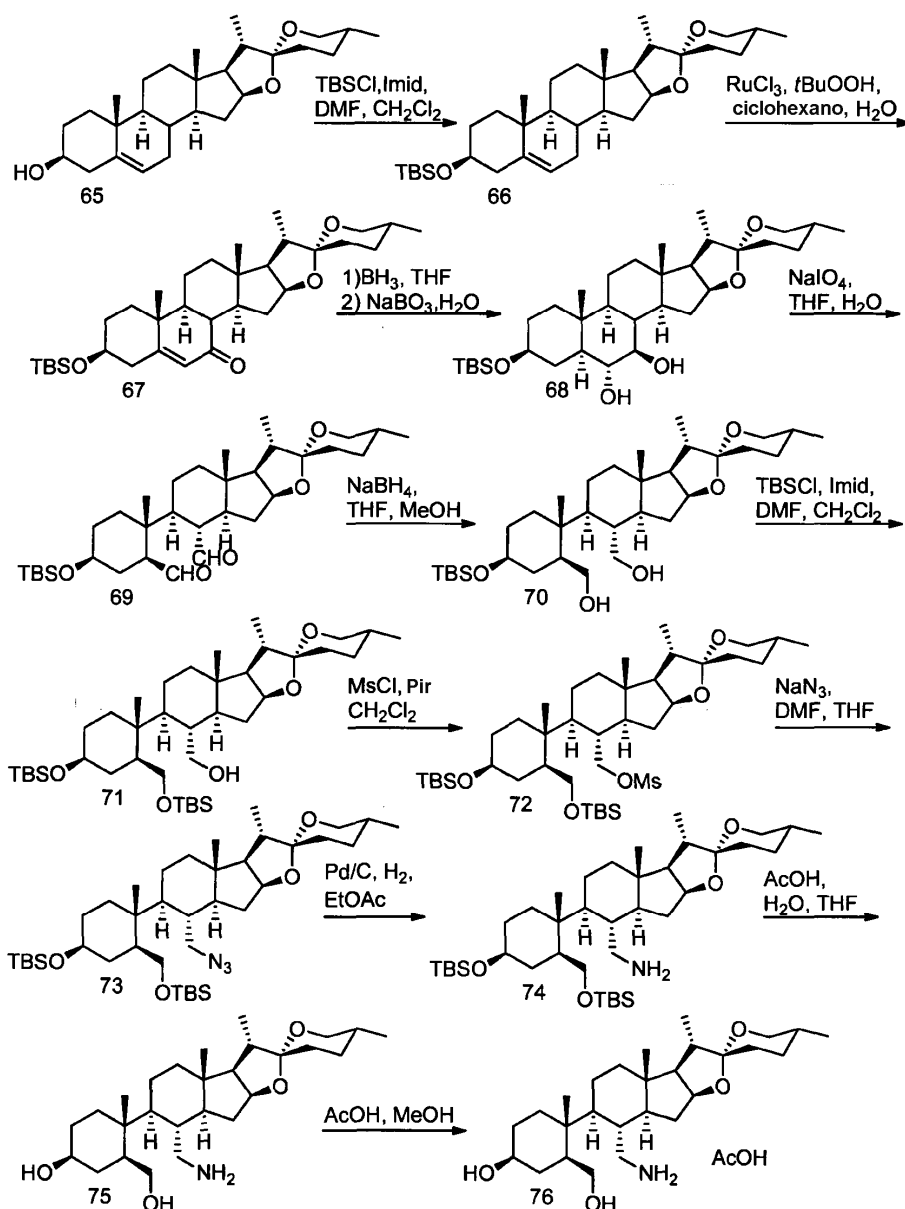
Síntesis de (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3-(furan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 64)



A una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 63, 93 mg, 0,24 mmol) en *i*PrOH/PhMe 15:85 (6 ml) se le añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (55 mg, 0,29 mmol), y después se calentó hasta 100 °C durante 6 h. La mezcla se lavó con NaOH(ac.) 1 N (15 ml), y la fase acuosa se extrajo con MeOH/CH₂Cl₂ 1:9 (5 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3-(furan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 64, 30 mg, 34%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,40 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,03 (s a, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,22-2,23 (m, 15H), 1,11 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). ESMS *m/z* 374 ([M+1]⁺).

Ejemplo 14

Síntesis de acetato de (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetil-tetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 76)



A. Una disolución de ((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ol (compuesto n.º 65, 2,00 g, 4,82 mmol), TBSCl (1,09 g, 7,23 mmol) e imidazol (0,98 g, 14,5 mmol) en DMF (20 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La disolución se diluyó con Et₂O (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se eluyó a través de un lecho corto de gel de sílice (CH₂Cl₂) para producir terc-butildimetil-(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-il)oxi)silano (compuesto n.º 66, 2,52 g, 99%) como un sólido blanco.

B. A una disolución agitada vigorosamente de terc-butildimetil-(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-il)oxi)silano (compuesto n.º 66, 1,00 g, 1,89 mmol) y RuCl₃·H₂O en H₂O (0,6 ml) y ciclohexano (10 ml), sumergida en un baño de H₂O a temperatura ambiente, se le añadió tBuOOH (2,6 ml de una disolución al 70% en H₂O, 18,9 mmol) en porciones de aproximadamente 0,5 ml a lo largo de 1 h. Después de 18 h, a la mezcla se le añadió una disolución de Na₂SO₂ (2,4 g) en H₂O (20 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5%/hexanos con CH₂Cl₂ al 1%) para producir 2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5',6a,8a,9-tetrametil-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-octadecahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-1(3H)-ona (compuesto n.º 67, 448 mg, 43%) como un sólido blanco.

C. A una disolución de 2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5',6a,8a,9-tetrametil-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-octadecahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-1(3H)-ona (compuesto n.º 67, 1,47 g, 2,71 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió borano (5,4 ml de una disolución 1 M en THF, 5,4 mmol) a lo largo de un periodo de 1 h. Después de 6,5 h, la reacción se enfrió en hielo y se extinguió con H₂O (0,8 ml), después se añadió NaBO₃·4H₂O (0,83 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 d. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%, después al 30%/hexanos con CH₂Cl₂ al 1%) para producir (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5',6a,8a,9-tetrametildocosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-1,2-diol (compuesto n.º 68, 0,91 g, 60%) como una espuma blanca.

D. Una disolución de (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5',6a,8a,9-tetrametildocosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-1,2-diol (compuesto n.º 110, 0,91 g, 1,62 mmol) y NaIO₄ (0,69 g, 3,2 mmol) en THF (20 ml) y H₂O (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La disolución se diluyó con H₂O (30 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para producir (2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-formil-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-carbaldehído (compuesto n.º 69, 0,91 g) como un sólido blanco.

E. Una disolución de (2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-formil-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-carbaldehído (compuesto n.º 69, 0,92 g, 1,62 mmol) y NaBH₄ (123 mg, 3,2 mmol) en MeOH (4 ml) y THF (16 ml) se agitó durante la noche en un baño de H₂O fresco. La reacción se enfrió en hielo y se extinguió con una disolución de NaHCO₃ saturado (10 ml), agitando 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 40%, después al 50%/hexanos) para producir ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 70, 0,62 g, 68%) como un sólido blanco.

F. Una disolución de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 70, 0,31 g, 0,55 mmol) y TBSCl (91 mg, 0,60 mmol) e imidazol (82 mg, 1,2 mmol) en DMF (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La disolución se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15%/hexanos) para producir ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-il)metanol (compuesto n.º 71, 0,26 g, 70%).

G. Una disolución de ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-il)metanol (compuesto n.º 71, 0,26 g, 0,38 mmol) y MsCl (0,16 ml, 2,1 mmol) en piridina (5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La disolución se enfrió en hielo, se extinguió con una disolución de NaHCO₃ saturado (8 ml) durante 15 minutos, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para producir metansulfonato de ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-il)metilo (compuesto n.º 72, 0,28 g) como un sólido blancuzco.

H. Una disolución de metansulfonato de ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-il)metilo (compuesto n.º 72, 0,28 g, 0,38 mmol) y NaN₃ (102 mg, 1,57 mmol) en DMF (5 ml) y THF (1 ml) a 60 °C se agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La disolución se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró para producir (((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(azidometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilciclohexil)oxi)(terc-butildimetilsilil)metil)metano (compuesto n.º 73, 0,26 g) como un sólido blanco.

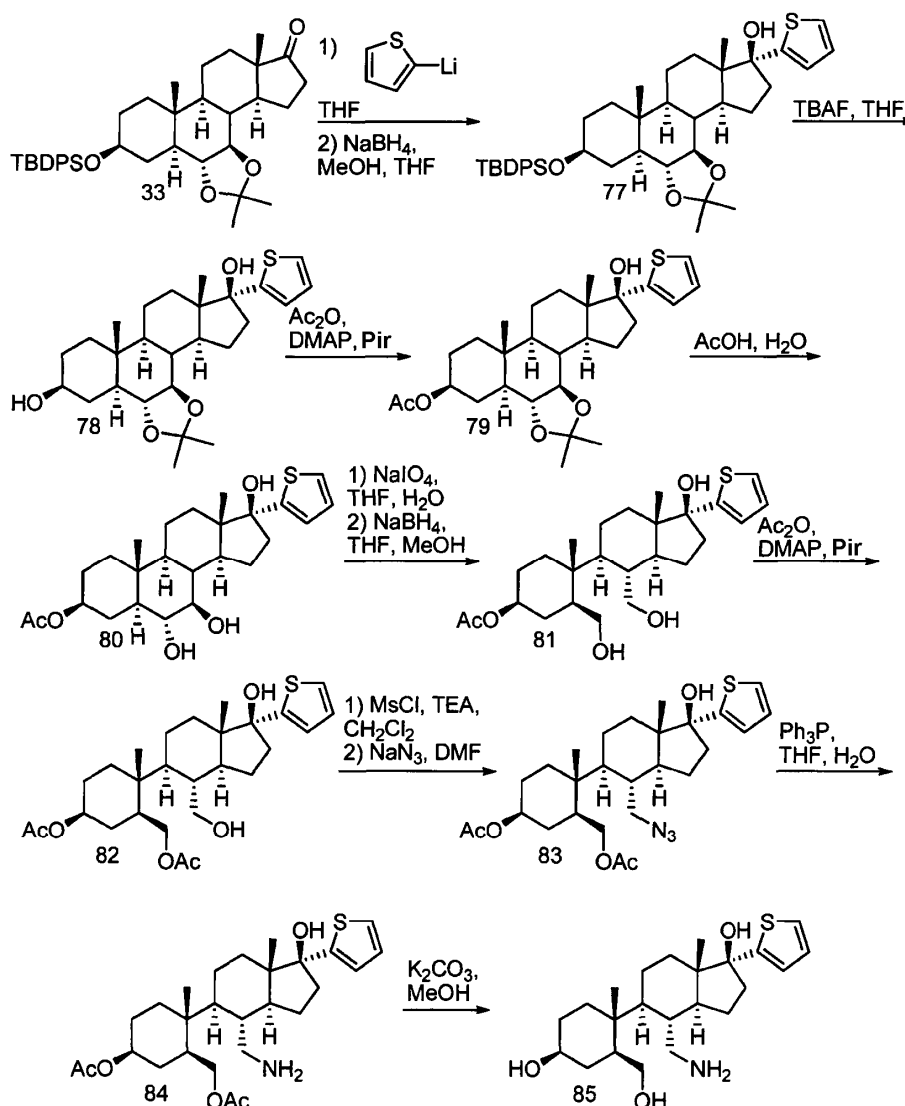
I. Una disolución de (((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(azidometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metilciclohexil)oxi)(terc-butildimetilsilil)metil)metano (compuesto n.º 73, 0,26 g, 0,37 mmol) y Pd (cantidad catalítica de una disolución al 10% sobre carbono) en EtOAc (40 ml) se agitó durante 3 d a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La disolución se filtró a través de Celite (EtOAc y MeOH) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂, después MeOH al 8%/CH₂Cl₂ con TEA al 1%) para producir ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-

il)metanamina (compuesto n.º 74, 185 mg, 74%) como una película incolora.

- J. Una disolución de ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-metilciclohexil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-7-il)metanamina (compuesto n.º 74, 185 mg, 0,273 mmol) en AcOH (16 ml) y H₂O (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 13 d y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH al 10%/EtOAc, después MeOH al 10%/EtOAc con NH₄OH al 5%, después MeOH al 20%/EtOAc con NH₄OH al 5%) para producir (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 75, 75 mg, 61%) como un sólido blanco.
- K. Una disolución de (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 75, 75 mg, 0,17 mmol) en MeOH (1 ml) y AcOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se concentró. El residuo se suspendió dos veces en MeOH (0,5 ml) y MeCN (5 ml) y se concentró. El residuo se liofilizó a partir de H₂O (5 ml) para producir acetato de (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 76, 81 mg, 96%) como un sólido blancuzco. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 4,43 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (2H), 3,3 (2H), 3,13 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,10 (2H), 1,92 (s, 3H), 1,85-1,15 (21H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 15

- 20 Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 85)



- 5 A. Se añadió n-butil-litio (4,4 ml de una disolución 1,7 M en hexanos, 7,5 mmol) a una disolución de tiofeno (740 mg, 8,79 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-tetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,51 g, 2,51 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se añadió H₂O (5 ml) y salmuera (15 ml), seguido de EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Para facilitar la purificación, el residuo se disolvió en MeOH/THF 2:1 (30 ml), y se añadió NaBH₄ (48 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 1,5 h, después se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 77, 1,36 g, 79%) como una espuma amarilla.
- 10 B. Se añadió TBAF (4,0 ml de una disolución 1 M en THF, 4,0 mmol) a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 77, 1,36 g, 1,99 mmol) en THF (20 ml) y se calentó hasta 40 °C bajo una atmósfera de argón durante 16 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 50:50-80:20) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 78, 828 mg, 93%) como una espuma de color amarillo claro.
- 20 C. A una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 78, 828 mg, 1,85 mmol) y DMAP (23 mg, 0,19 mmol) en piridina (14 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (284 mg, 2,78 mmol) en piridina (5 ml), después se agitó a 0 °C durante 20 min, seguido de una agitación a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 30 ml). La espuma amarilla, acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 79, 920 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 25 D. Una suspensión de acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 79, 920 mg) en ácido acético(ac.) al 80% (18 ml) se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 25 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1) para producir acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 80, 430 mg, 52% en 2 etapas) como una espuma de color amarillo claro.
- 30 E. Se añadió NaIO₄ (280 mg, 1,31 mmol) a una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 80, 294 mg, 0,655 mmol) en THF/H₂O 12:1 (8,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El aceite de color amarillo claro resultante (358 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (8 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH₄ (50 mg, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma de color pálido, acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 81, 319 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 35 F. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 81, 263 mg) y DMAP (7 mg, 0,06 mmol) en piridina (2,7 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (66 mg, 0,65 mmol) en piridina (2,7 ml) a lo largo de 1,75 h y después se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 20:80) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 82, 177 mg, 67% en 3 etapas) como una espuma incolora.
- 40 G. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 82, 177 mg, 0,359 mmol) y TEA (0,065 ml, 0,47 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,031 ml, 0,40 mmol), y la disolución se agitó bajo una
- 45
- 50
- 55
- 60

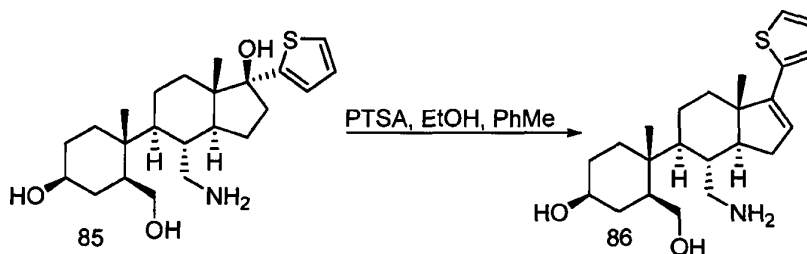
atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (3 x 20 ml), y el aceite de color pálido resultante (257 mg) se disolvió en DMF (1,8 ml). Se añadió NaN₃ (70 mg, 1,1 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 17 h. La mezcla se concentró, y después se repartió entre EtOAc (45 ml), H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 10:90) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 83, 149 mg, 80% en 2 etapas) como una película incolora.

H. Se añadió trifenilfosfina (151 mg, 0,576 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 83, 149 mg, 0,288 mmol) en THF/H₂O 10:1 (3,2 ml) y después se calentó hasta 50 °C durante 22 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (2 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95, después CH₂Cl₂/Me-OH/NH₄OH 100:5:1) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 84, 139 mg, 98%) como un sólido incoloro.

I. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 84, 139 mg, 0,283 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 85, 107 mg, 93%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,24 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 2H), 1,17-1,93 (m, 14H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,57 (m, 1H). ES-MS *m/z* 408 ([M+1]⁺).

Ejemplo 16

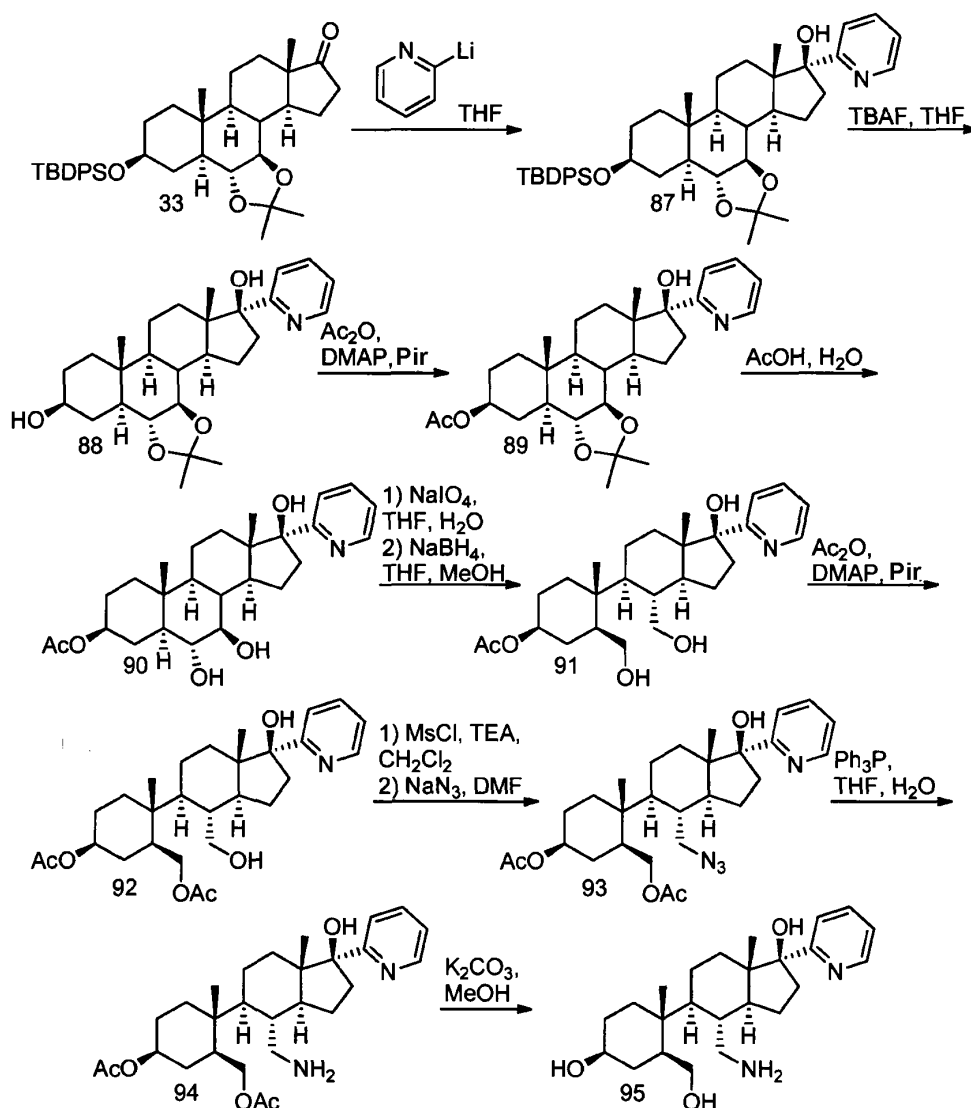
Síntesis de (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 86)



A una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 85, 76 mg, 0,19 mmol) en EtOH/PhMe 16:84 (6 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (43 mg, 0,23 mmol), y después se calentó hasta 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se lavó con NaOH(ac.) 1 N (15 ml), y la fase acuosa se extrajo con MeOH/CH₂Cl₂ 1:9 (5 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 86, 66 mg, 90%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,22-2,36 (m, 16H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ES-MS *m/z* 390 ([M+1]⁺).

Ejemplo 17

Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 95)



5 A. Se enfrió *n*-butil-litio (6,1 ml de una disolución 1,6 M en hexanos, 9,8 mmol) hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón, y se añadió una disolución de 2-bromopiridina (1,79 g, 11,3 mmol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min y después se añadió una disolución (2*S*,4*aR*,4*bS*,6*aS*,9*aS*,9*bR*,9*cR*,12*aR*,12*bS*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4*a*,6*a*,11,11-tetrametil-tetradecahidro-1*H*-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-*d*][1,3]dioxol-7(8*H*)-ona (compuesto n.º 33, 1,95 g, 3,25 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3,5 h, después a temperatura ambiente durante 16 h, seguido de la adición de H_2O (1 ml). La mezcla se filtró a través de gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 15:85) para producir (2*S*,4*aR*,4*bS*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bR*,9*cR*,12*aR*,12*bS*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4*a*,6*a*,11,11-tetrametil-7-(piridin-2-il)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-*d*][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 87, 0,94 g, 43%) como una espuma amarilla.

15 B. Se añadió TBAF (3,62 ml de una disolución 1 M en THF, 3,62 mmol) a una disolución de (2*S*,4*aR*,4*bS*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bR*,9*cR*,12*aR*,12*bS*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4*a*,6*a*,11,11-tetrametil-7-(piridin-2-il)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-*d*][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 87, 1,23 g, 1,81 mmol) en THF (9,0 ml) y se calentó hasta $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón durante 20 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 80:20) para producir (2*S*,4*aR*,4*bS*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bR*,9*cR*,12*aR*,12*bS*)-4*a*,6*a*,11,11-tetrametil-7-(piridin-2-il)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-*d*][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 28, 728 mg, 91%) como una espuma de color amarillo.

20 C. A una disolución de (2*S*,4*aR*,4*bS*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bR*,9*cR*,12*aR*,12*bS*)-4*a*,6*a*,11,11-tetrametil-7-(piridin-2-il)hexadecahidro-1*H*-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-*d*][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 88, 728 mg, 1,65 mmol) y DMAP (20 mg, 0,16 mmol) en piridina (12 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac_2O (252 mg, 2,47 mmol) en piridina (4 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 25 ml). La espuma

amarilla, acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(piridin-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 89, 817 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

5 D. Una suspensión de acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(piridin-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 89, 817 mg) en ácido acético(ac.) al 80% (16,3 ml) se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 25 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para producir acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(piridin-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 90, 658 mg, 10 90% en 2 etapas) como una espuma de color pálido.

15 E. Se añadió NaIO₄ (357 mg, 1,67 mmol) a una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(piridin-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 90, 370 mg, 0,834 mmol) en THF/H₂O 10:1 (8,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,25 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y H₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma incolora resultante (413 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (8 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH₄ (63 mg, 1,7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y H₂O (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma de color pálido, acetato de 20 (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 91, 399 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

25 F. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 91, 332 mg) y DMAP (8 mg, 0,07 mmol) en piridina (3,9 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (85 mg, 0,83 mmol) en piridina (3,0 ml) a lo largo de 2 h y después se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 4:96) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo 30 (compuesto n.º 92, 335 mg) como una goma incolora.

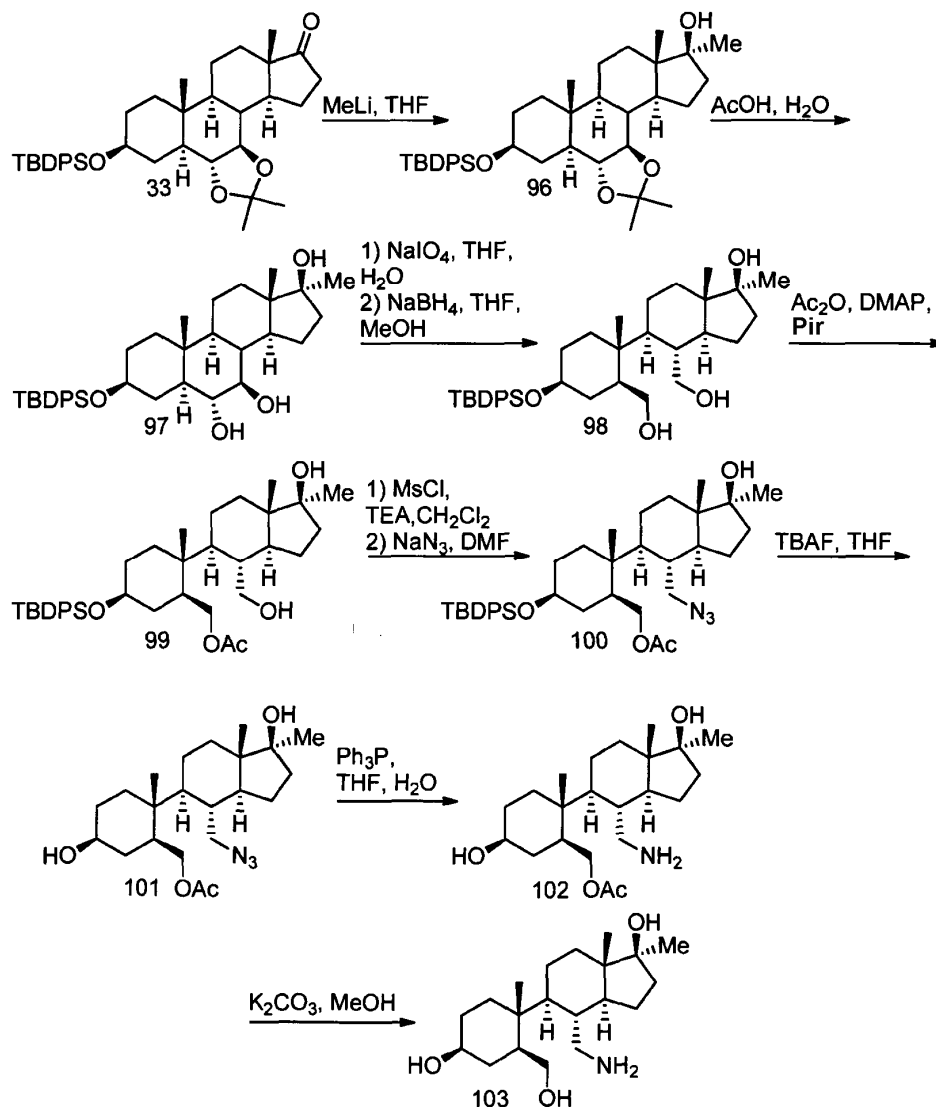
G. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 92, 335 mg) y TEA (0,12 ml, 0,86 mmol) en CH₂Cl₂ (6,9 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,059 ml, 0,76 mmol), y la disolución se agitó bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (3 x 10 ml), y la espuma de color amarillo claro resultante (403 mg) se disolvió en DMF (2,3 ml). Se añadió NaN₃ (134 mg, 2,06 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 16,5 h. La mezcla se concentró, y después se repartió entre EtOAc (50 ml), H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se filtró a través de gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 2:98) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 93, 272 mg) como una espuma incolora que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

45 H. Se añadió trifenilfosfina (278 mg, 1,06 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 93, 272 mg) en THF/H₂O 11:1 (5,8 ml) y después se calentó hasta 50 °C durante 19 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (2 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95, después CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:5:1) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 94, 206 mg, 61% en 6 etapas) como una espuma incolora. 50

I. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 94, 137 mg, 0,282 mmol) en MeOH (5,6 ml) se le añadió carbonato de potasio (78 mg, 0,56 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 95, 110 mg, 97%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 3H), 1,12-1,83 (m, 13H), 1,06 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,11 (m, 1H). ESMS m/z 403 60 ([M+1]⁺).

Ejemplo 18

Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 103)



- 5 A. Se añadió gota a gota metil-litio (5,3 ml de una disolución 1,1 M en Et₂O, 5,8 mmol) a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,16 g, 1,96 mmol) en THF (19 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h, a 0 °C durante 40 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió cuidadosamente salmuera (20 ml), seguido de EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 25:75) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,7,11,11-pentametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 96, 814 mg, 68%) como una espuma incolora.
- 10 B. Una suspensión de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,7,11,11-pentametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 96, 814 mg, 1,32 mmol) en ácido acético(ac.) al 80% (13 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2,7 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 25 ml), y la espuma incolora, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 97, 824 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 15 C. Una suspensión de NaIO₄ (552 mg, 2,58 mmol) en H₂O (1,3 ml) se añadió a una disolución de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13,17-trimetilhexadecahidro-1H-
- 20

ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 97, 745 mg) en THF (13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma incolora resultante (768 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (12 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH₄ (91 mg, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (15 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. La espuma incolora, (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxi)metil-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 98, 720 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

D. A una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-hidroxi)metil-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 98, 633 mg) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) en piridina (5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (108 mg, 1,06 mmol) en piridina (5 ml) a lo largo de 2 h y después se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió H₂O helada (15 ml), seguido de EtOAc (50 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 15 ml) y después se concentró. La eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 99, 402 mg, 62% en 4 etapas) como una espuma incolora.

E. A una disolución de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 99, 402 mg, 0,647 mmol) y TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió MsCl (0,055 ml, 0,71 mmol), y la disolución se agitó a -78 °C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió más MsCl (0,015 ml, 0,19 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 15 ml) y salmuera (10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (3 x 15 ml), y el aceite de color pálido resultante (529 mg) se disolvió en DMF (3,2 ml). Se añadió NaN₃ (126 mg, 1,94 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 21 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y H₂O (10 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 x 10 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 25:75) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 100, 259 mg, 62% en 2 etapas) como una espuma incolora.

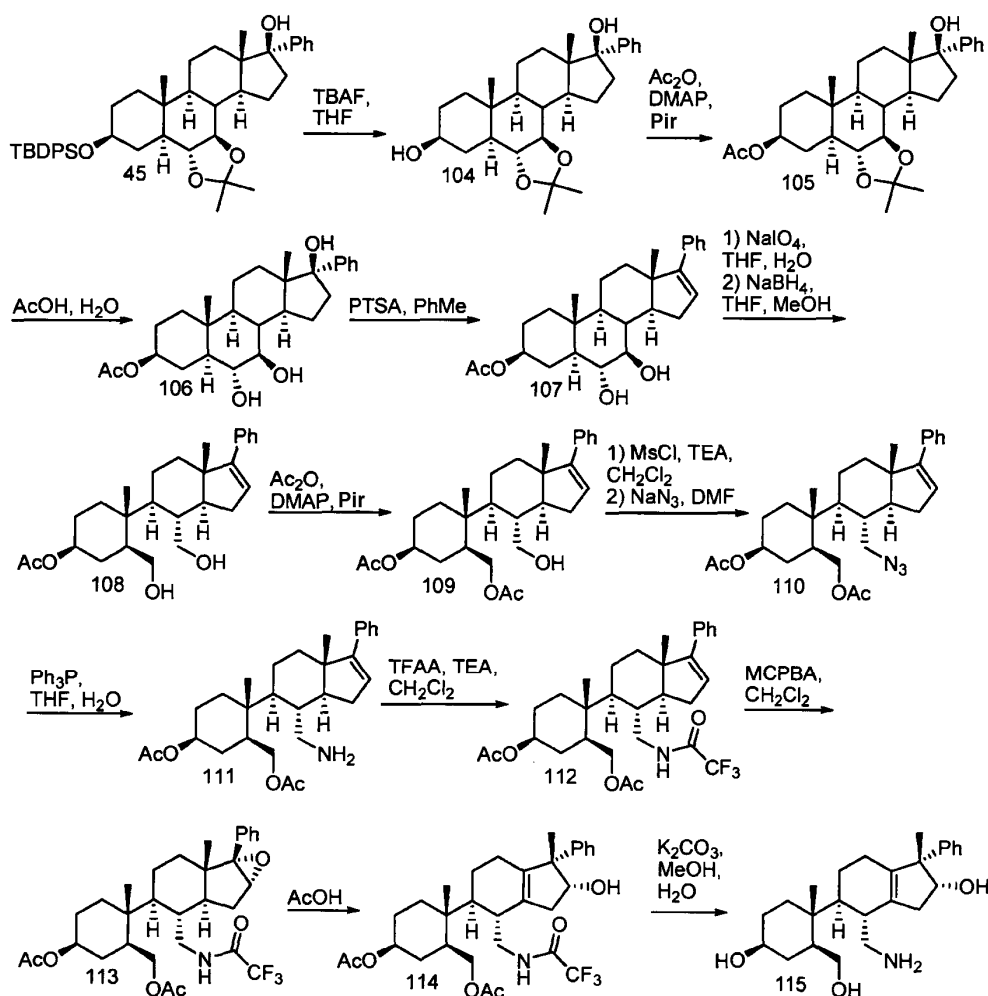
F. Se añadió TBAF (0,53 ml de una disolución 1 M en THF, 0,53 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 100, 172 mg, 0,266 mmol) en THF (5,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 41 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 80:20) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 101, 109 mg, 100%) como una película incolora.

G. Se añadió trifenilfosfina (140 mg, 0,534 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 101, 109 mg, 0,267 mmol) en THF/H₂O 9:1 (3,0 ml) y después se calentó hasta 50 °C durante 22 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (2 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95, después CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 102, 99 mg, 97%) como una película incolora.

H. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 102, 99 mg, 0,26 mmol) en MeOH (5,2 ml) se le añadió carbonato de potasio (72 mg, 0,52 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 103, 48 mg, 55%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 3,72 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,22-1,89 (m, 20H), 1,08 (s, 3H), 0,86 (s, 3H). ESMS *m/z* 340 ([M+1]⁺).

Ejemplo 19

Síntesis de (1S,2R,4R,5S)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol (compuesto n.º 115)



- 5 A. Se añadió TBAF (3,0 ml de una disolución 1 M en THF, 3,0 mmol) a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 45, 1,01 g, 1,49 mmol) en THF (15 ml) y se calentó hasta 50 °C durante 20 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 50:50-60:40) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 104, 492 mg, 75%) como una espuma incolora.
- 10 B. A una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2,7-diol (compuesto n.º 104, 487 mg, 1,11 mmol) y DMAP (14 mg, 0,11 mmol) en piridina (4,5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (226 mg, 2,21 mmol) en piridina (1,0 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 25:75) para producir acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 105, 516 mg, 97%) como un goma incolora.
- 15 C. Una suspensión de acetato de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-hidroxi-4a,6a,11,11-tetrametil-7-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ilo (compuesto n.º 105, 516 mg, 1,07 mmol) en ácido acético(ac.) al 80% (10 ml) se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 30 ml), y el sólido incoloro, acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 106), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 20 D. A una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-fenilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 106) en PhMe (11 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (61 mg, 0,32 mmol) y después se calentó hasta 70 °C durante 3,5 h. La mezcla se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml), y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 40:60) para producir acetato de
- 25

(3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-dihidroxi-10,13-dimetil-17-fenil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 107, 200 mg) como una espuma de color pálido.

5 E. Se añadió NaO₄ (202 mg, 0,944 mmol) a una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-dihidroxi-10,13-dimetil-17-fenil-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 107, 200 mg) en THF/H₂O 10:1 (7,4 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma incolora resultante se disolvió en THF/MeOH 3:1 (6,7 ml) y se añadió NaBH₄ (36 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 16 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en MeOH/CH₂Cl₂ 1:9 (10 ml) y se lavó con H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con MeOH/CH₂Cl₂ 1:9 (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La película incolora, acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 108, 224 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

15 F. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 108, 320 mg) y DMAP (9 mg, 0,07 mmol) en piridina (4 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (86 mg, 0,84 mmol) en piridina (3 ml) a lo largo de 2 h y después se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 7:93-15:85) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 109, 173 mg, 29% en 5 etapas) como una goma incolora.

25 G. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 109, 173 mg, 0,369 mmol) y TEA (0,10 ml, 0,72 mmol) en CH₂Cl₂ (3,7 ml) a 0 °C se le añadió MsCl (0,043 ml, 0,55 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (3 x 15 ml), y el residuo se disolvió en DMF (1,5 ml). Se añadió NaN₃ (72 mg, 1,1 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 19 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(azidometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 110, 131 mg, 72% en 2 etapas) como una película incolora.

35 H. Se añadió trifenilfosfina (139 mg, 0,530 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(azidometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 110, 131 mg, 0,265 mmol) en THF/H₂O 11:1 (3,6 ml) y después se calentó hasta 50 °C durante 19,5 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (2 x 10 ml). El residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95, después CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:5:1) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 111, 175 mg) como una goma incolora.

45 I. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 111, 175 mg) y TEA (0,074 ml, 0,53 mmol) en CH₂Cl₂ (5,3 ml) se le añadió trifluoro-Ac₂O (0,055 ml, 0,40 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica del trifluoro-Ac₂O remanente se realizó con CH₂Cl₂ (10 ml). El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 20:80) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-metil-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-metil-3-fenil-7-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 112, 108 mg, 72% en 2 etapas) como una película incolora.

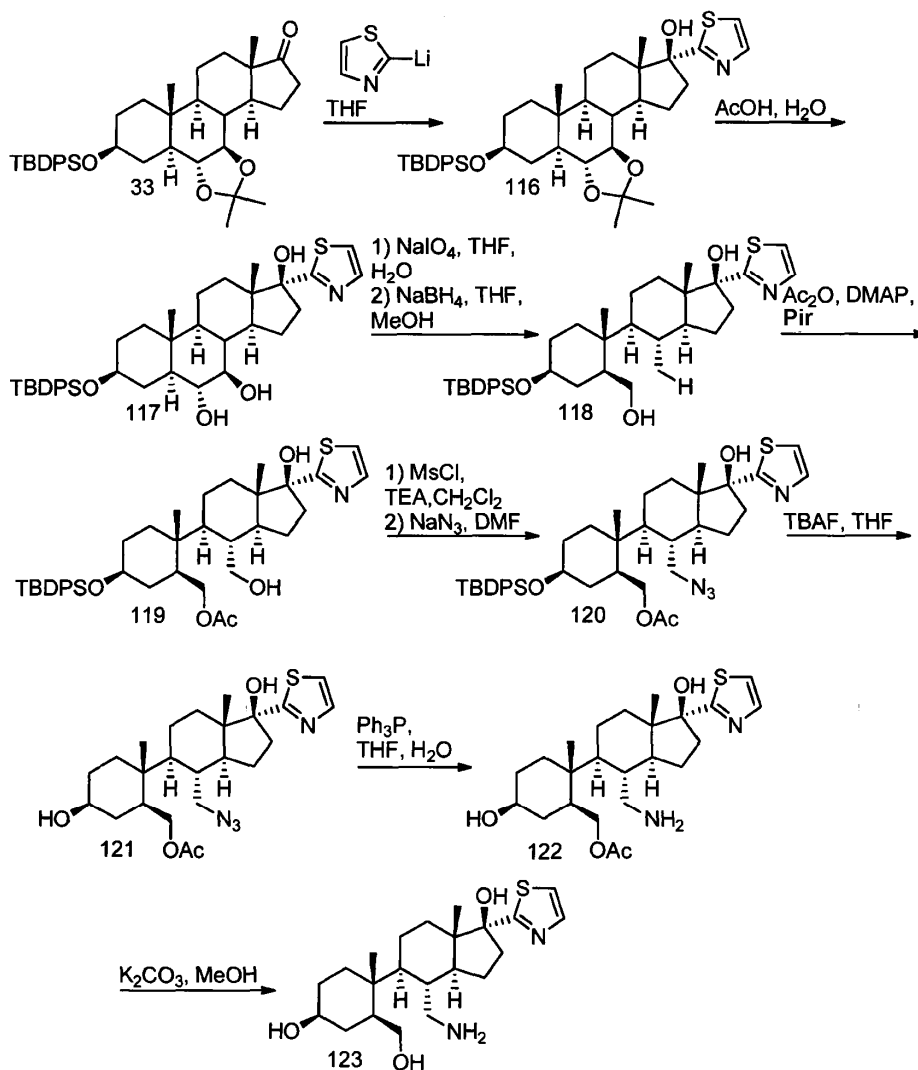
55 J. Se añadió MCPBA (al 77%, 86 mg, 0,38 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-metil-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-metil-3-fenil-7-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 112, 108 mg, 0,192 mmol) en CH₂Cl₂ (3,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y H₂O (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido incoloro, acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-metil-2-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-1b-metil-1a-fenil-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)octahidro-1aH-indeno[1,2-b]oxiren-4-il)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 113, 111 mg), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

K. Una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-metil-2-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-1b-metil-1a-fenil-5-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)octahidro-1aH-indeno[1,2-b]oxiren-4-il)ciclohexil)metilo (compuesto n.º 113, 111 mg) en AcOH(4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h, después se calentó hasta 40 °C durante 7,5 h y se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH remanente se realizó con PhMe (3 x 10 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 35:65-50:50) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,2R,4R,5S)-2-hidroxi-1-metil-1-fenil-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 114, 68 mg, 61% en 2 etapas) como una película incolora.

L. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-acetoxi-2-((1S,2R,4R,5S)-2-hidroxi-1-metil-1-fenil-4-((2,2,2-trifluoroacetamido)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 114, 68 mg, 0,12 mmol) en MeOH/H₂O 10:1 (2,3 ml) se le añadió carbonato de potasio (97 mg, 0,70 mmol) y se calentó hasta 50 °C durante 26 h. La mezcla se filtró y se concentró, y la eliminación azeotrópica del H₂O remanente se realizó con MeOH (2 x 10 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/Me-OH/NH₄OH 100:10:1) para producir (1S,2R,4R,5S)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol (compuesto n.º 115, 39 mg, 83%) como un sólido de color pálido. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,15-7,31 (m, 5H), 4,06 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,19-2,45 (m, 4H), 1,25-2,02 (m, 14H), 0,95 (s, 3H). ES-MS *m/z* 400 ([M+1]⁺).

Ejemplo 20

Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 123)



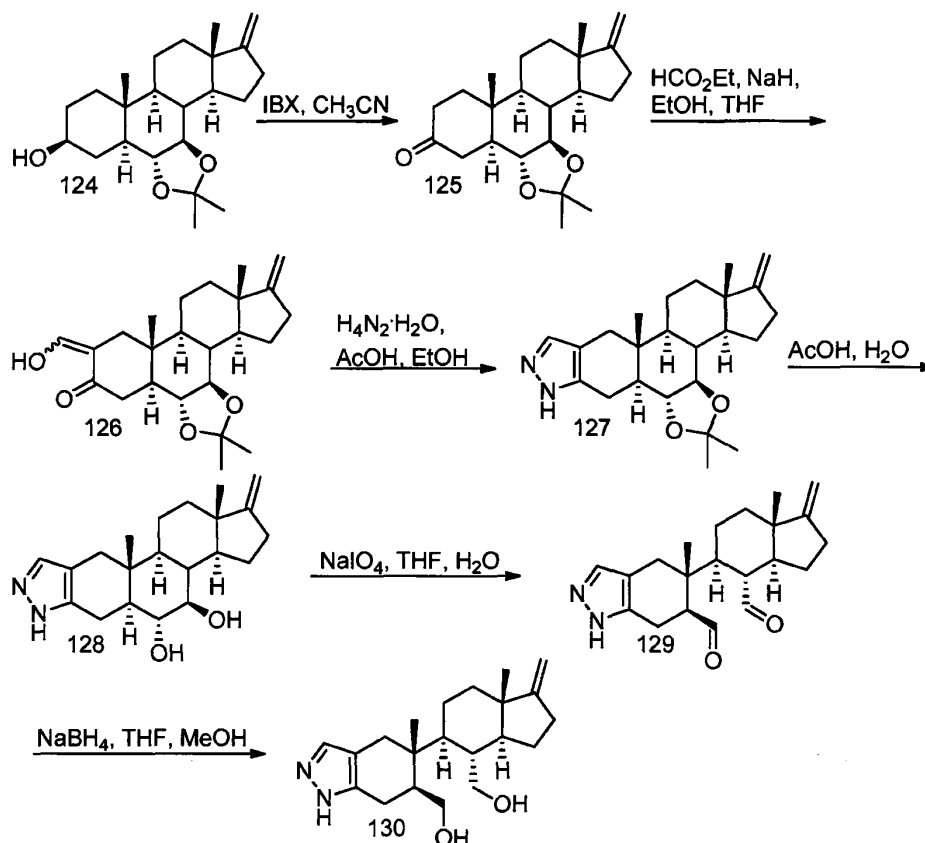
A. Se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2,6 ml de una disolución 2,3 M en hexanos, 6,0 mmol) a una disolución de 2-bromotiazol (1,12 g, 6,83 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametiltetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,21

- g, 2,01 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió salmuera (25 ml), seguido de EtOAc (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 20:80) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiazol-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 116, 422 mg, 31%) como un aceite amarillo.
- 5 B. Una suspensión de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-(tiazol-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 116, 422 mg, 0,615 mmol) en ácido acético(ac.) al 80% (10 ml) se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 30 ml), y la espuma amarilla, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-(tiazol-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 117, 369 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 10 C. Se añadió NaIO₄ (205 mg, 0,958 mmol) a una disolución de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-10,13-dimetil-17-(tiazol-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 117, 309 mg) en THF/H₂O 10:1 (5,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El aceite amarillo resultante (382 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (5 ml) y se añadió NaBH₄ (36 mg, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió acetona (4 ml). La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir una espuma amarilla, (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 118, 303 mg), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 15 20 D. A una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 118, 303 mg) y DMAP (6 mg, 0,05 mmol) en piridina (3,0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de Ac₂O (57 mg, 0,56 mmol) en piridina (2,8 ml) a lo largo de 1,8 h y después se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y la eliminación azeotrópica de la piridina remanente se realizó con PhMe (3 x 10 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 1:99-3:97) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 119, 192 mg, 54% en 4 etapas) como un sólido amarillo.
- 25 30 E. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 119, 192 mg, 0,278 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ (2,8 ml) a 0 °C una atmósfera de argón se le añadió MsCl (0,024 ml, 0,31 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1,3 h. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (15 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La eliminación azeotrópica de las impurezas se realizó con PhMe (3 x 10 ml), y el sólido de color pálido resultante (283 mg) se disolvió en DMF (1,4 ml). Se añadió NaN₃ (54 mg, 0,83 mmol), y la mezcla se calentó hasta 60 °C bajo una atmósfera de argón durante 18 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (10 ml). Se añadió salmuera (5 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir una espuma de color amarillo claro, acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metil (compuesto n.º 120, 216 mg), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 35 40 45 F. Se añadió TBAF (0,56 ml de una disolución 1 M en THF, 0,56 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilciclohexil)metil (compuesto n.º 120, 216 mg) en THF (5,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 60:40) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 58, 81 mg, 61% en 3 etapas) como una película incolora (compuesto n.º 121, 81 mg, 61% en 3 etapas).
- 50 G. Se añadió trifenilfosfina (89 mg, 0,34 mmol) a una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(azidometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 121, 81 mg, 0,17 mmol) en THF/H₂O 10:1 (1,9 ml) y después se calentó hasta 50 °C durante 16 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95, después CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 122, 52 mg, 68%) como un sólido incoloro.
- 55 60 H. A una disolución de acetato de ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-hidroxi-7a-metil-1-(tiazol-2-

5 il)octahidro-1H-inden-5-il)-5-hidroxi-2-metilciclohexil)metilo (compuesto n.º 122, 52 mg, 0,12 mmol) en MeOH (2,3 ml) se le añadió carbonato de potasio (32 mg, 0,23 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100:10:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 123, 42 mg, 89%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,72 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,89-2,12 (m, 4H), 1,17-1,76 (m, 12H), 1,03 (s, 6H), 0,28 (m, 1H). ES-MS m/z 409 ([M+1]⁺).

Ejemplo 21

10 Síntesis de ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol (compuesto n.º 130)



15 A. Una mezcla de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a16a,11,11-tetrametil-7-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2-ol (compuesto n.º 124, 2,05 g, 5,55 mmol) e IBX (3,88 g, 13,9 mmol) en MeCN (80 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a 65 °C durante 4,5 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró para producir (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 125, 1,99 g, 98%) como una espuma blancuzca.

20 B. Una mezcla de (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 125, 250 mg, 0,7 mmol), formiato de etilo (113 µl, 1,4 mmol), NaH (disolución al 60%, 56 mg, 1,4 mmol) y EtOH (2 gotas) en THF (10 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a reflujo durante 100 min. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 9:1EtOAc) para producir (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 126, 128 mg, 47%) como un sólido blancuzco.

25 C. Una mezcla de (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 126, 127 mg, 0,33 mmol), hidrazina hidrato (24 µl, 0,5 mmol) y AcOH (38 µl, 0,66 mmol) en EtOH (15 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se concentró y se reconstituyó en EtOAc (50 ml), se lavó sucesivamente con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexanos de 1:1 a 1:0) para producir (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-tetrametil-1-metilen-

30

1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidrociclopenta[5,6][1,3]dioxolo[4',5':3,4]nafto[1,2-f]indazol (compuesto n.º 127, 130 mg) como un sólido blanco.

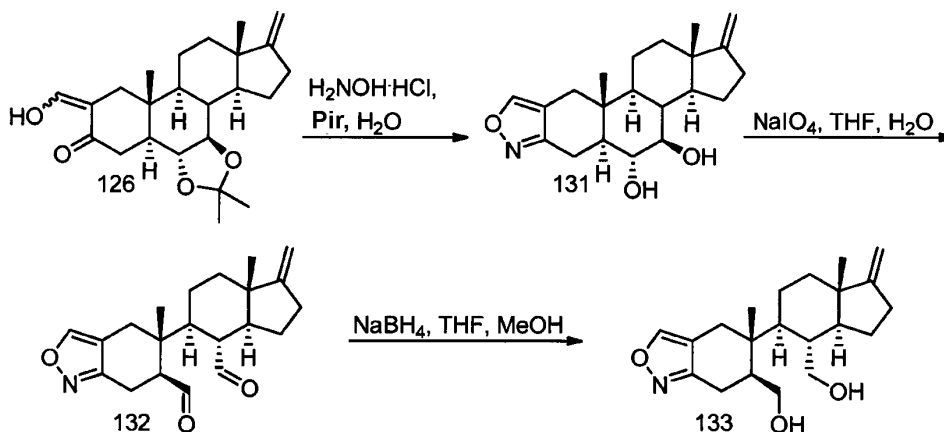
5 D. Una mezcla de (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-tetrametil-1-metilen-1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-hexadecahidrociclopenta[5,6][1,3]dioxolo[4',5':3,4]nafto[1,2-f]indazol (compuesto n.º 127, 130 mg) en H₂O (0,4 ml) y AcOH (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se reconstituyó en MeOH (25 ml) y una disolución de NaOH 1 M (25 ml). Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:MeOH 9:1) para producir (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-dimetil-1-metilen-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-4,5-diol (compuesto n.º 128, 99 mg, 85% en 2 etapas) como un sólido blanco.

15 E. Una mezcla de (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-dimetil-1-metilen-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-4,5-diol (compuesto n.º 128, 77 mg, 0,23 mmol) y NaIO₄ (97 mg, 0,46 mmol) en THF (2 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4,25 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (25 ml) y H₂O (15 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbaldehído (compuesto n.º 129, 80 mg) como un sólido blanco.

20 F. Una mezcla de (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbaldehído (compuesto n.º 129, 80 mg) y NaBH₄ (22 mg, 0,57 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió AcOH al 80% (0,4 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ saturada (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:MeOH 9:1) para producir ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol (compuesto n.º 130, 72 mg, 92% en 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,25 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,35-3,20 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 5,6 Hz, 16,9, 1H), 2,69-2,45 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,79-1,16 (m, 8H), 1,08 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ 162,9, 101,5, 63,7, 62,8, 51,4, 44,7, 44,4, 41,4, 38,97, 37,1, 30,1, 25,6, 24,4, 23,7, 20,8, 18,8; MS m/z: 345,2 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 22

Síntesis de ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol (compuesto n.º 133)



35 A. Una mezcla de (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 126, 149 mg, 0,39 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (80 mg, 1,2 mmol) en piridina (3 ml) y H₂O (0,3 ml) se agitó a reflujo durante 3,75 h. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (15 ml), se extrajo sucesivamente con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) y EtOAc (15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se azeotropizaron a partir de PhMe (2 x 10 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexanos 2:1) para producir (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-dimetil-1-metilen-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,11,12,12a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[7,8]fenantro[2,3-c]isoxazol-4,5-diol (compuesto n.º 131, 130 mg, 98%) como un sólido blanco.

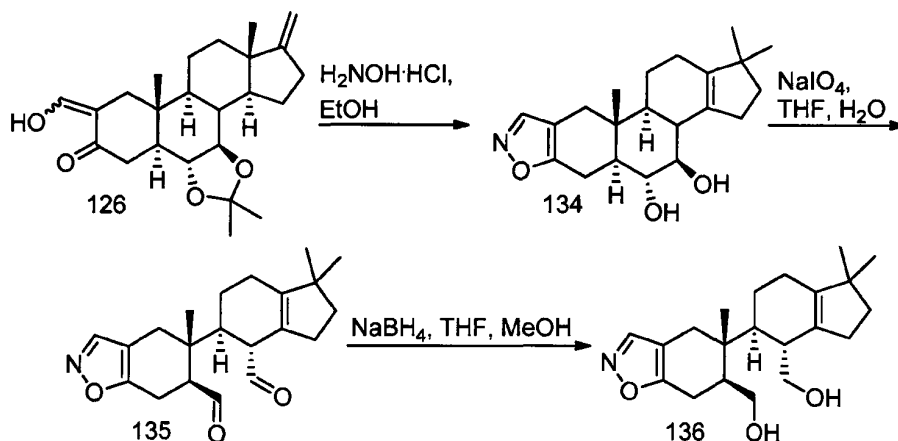
45 B. Una mezcla de (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-dimetil-1-metilen-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,11,12,12a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[7,8]fenantro[2,3-c]isoxazol-4,5-diol (compuesto n.º 131, 103 mg, 0,30 mmol) y NaIO₄ (160 mg, 0,75 mmol) en THF (3 ml) y H₂O (1,5 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante 4,25 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y H₂O (15 ml), se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-6-carbaldehído (compuesto n.º 132) como un sólido blanco.

- 5 C. Una mezcla de (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-6-carbaldehído (compuesto n.º 132) y NaBH₄ (34 mg, 0,90 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 h. La reacción se extinguió con una disolución de NH₄Cl (0,5 ml), se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ saturada (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexanos 2:1) para producir ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]isoxazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol (compuesto n.º 133, 88 mg, 85% en 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 4,60 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,74 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 18,0, 5,7 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 17,7, 5,8 Hz, 1H), 2,66 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,54-2,19 (m, 5H), 1,82-1,14 (m, 8H), 1,10 (s, 3H), 0,77 (s, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 161,3, 159,5, 153,4, 114,1, 101,2, 62,5, 62,3, 49,9, 43,7, 43,6, 42,8, 40,2, 37,6, 35,8, 31,6, 29,2, 27,3, 24,7, 23,4, 22,7, 21,3, 20,5, 18,3, 14,2; MS m/z: 346,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

Síntesis de ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(hidroximetil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-6-il)metanol (compuesto n.º 136)



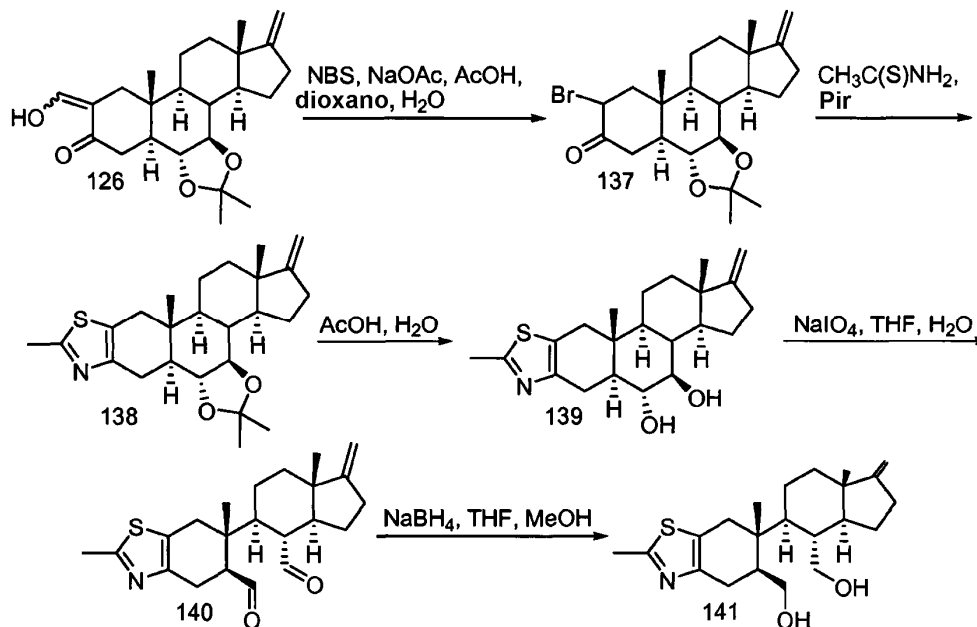
- 20 A. Una mezcla de (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 126, 111 mg, 0,29 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (60 mg, 0,86 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a reflujo durante 3,25 h. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se reconstituyó en EtOAc (10 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). La mezcla resultante se lavó con una disolución de NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexanos 1:1) para producir (3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10a-trimetil-2,3,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-1H-ciclopenta[7,8]fenantro[3,2-d]isoxazol-4,5-diol (compuesto n.º 134, 84 mg, 85%) como un aceite incoloro.

- 25 B. Una mezcla de (3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10a-trimetil-2,3,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-1H-ciclopenta[7,8]fenantro[3,2-d]isoxazol-4,5-diol (compuesto n.º 134, 99 mg, 0,29 mmol) y NaIO₄ (154 mg, 0,72 mmol) en THF (3 ml) y H₂O (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml) y H₂O (15 ml), se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir (5R,6S)-5-((4R,5S)-4-formil-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-6-carbaldehído (compuesto n.º 135) como un sólido blanco.

- 30 C. Una mezcla de (5R,6S)-5-((4R,5S)-4-formil-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-6-carbaldehído (compuesto n.º 135) y NaBH₄ (27 mg, 0,72 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió con una disolución de NH₄Cl (0,5 ml). Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ saturada (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:hexanos 2:1) para producir ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(hidroximetil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]isoxazol-6-il)metanol (compuesto n.º 136, 78 mg, 78% en 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₂) δ 8,00 (s, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 18,1, 5,6 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 17,7, 7,9 Hz, 1H), 2,48-1,26 (m, 14H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,86 (s, 3H); RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 166,8, 149,7, 144,7, 132,3, 111,1, 64,7, 62,5, 45,87, 42,1, 39,7, 39,1, 38,5, 37,2, 37,2, 37,2, 32,3, 28,2, 27,0, 25,5, 23,2, 20,2, 20,1, 19,6; MS m/z: 346,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

Síntesis de ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(hidroximetil)-2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol (compuesto n.º 141)



5 A. Una mezcla de (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 126, 0,81 g, 2,1 mmol), NBS (392 mg, 2,2 mmol), NaOAc (173 mg, 2,1 mmol) y AcOH (120 µl, 2,1 mmol) en dioxano (22 ml) y H₂O (2,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se repartió entre EtOAc (150 ml) y H₂O (150 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 9:1) para producir (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-bromo-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 137, 0,59 g, 64%) como un aceite incoloro espeso.

10 B. Una mezcla de (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-bromo-4a,6a,11,11-tetrametil-7-metilentetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-2(3H)-ona (compuesto n.º 137, 120 mg, 0,27 mmol) y tioacetamida (82 mg, 1,1 mmol) en piridina (6 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a 65 °C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró y se azeotropizó a partir de PhMe. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 2:1) para producir (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11a,13a-pentametil-1-metilen-2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,11,11a,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[7,8][1,3]dioxolo[4',5':9,10]fenantro[2,3-d]tiazol (compuesto n.º 138, 77 mg, 68%) como un aceite incoloro.

25 C. Una mezcla de (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11a,13a-pentametil-1-metilen-2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,11,11a,11b,12,13,13a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[7,8][1,3]dioxolo[4',5':9,10]fenantro[2,3-d]tiazol (compuesto n.º 138, 77 mg, 0,19 mmol) en H₂O (1 ml) y AcOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre EtOAc (30 ml) y una disolución de NaOH 1 M (20 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:MeOH 19:1) para producir (3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10a,12a-trimetil-1-metilen-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[7,8]fenantro[2,3-d]tiazol-4,5-diol (compuesto n.º 139, 69 mg, 98%) como un sólido blanco.

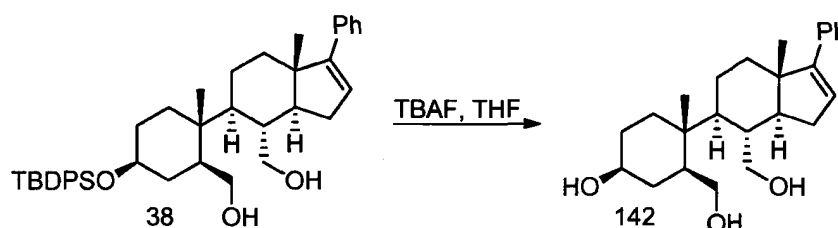
35 D. Una mezcla de (3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10a,12a-trimetil-1-metilen-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-1H-ciclopenta[7,8]fenantro[2,3-d]tiazol-4,5-diol (compuesto n.º 139, 64 mg, 0,17 mmol) y NaO₄ (73 mg, 0,34 mmol) en THF (3 ml) y H₂O (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (25 ml) y H₂O (15 ml), se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir (5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-5-carbaldehído (compuesto n.º 140) como un sólido blanco.

E. Una mezcla de (5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-2,6-dimetil-4,5,6,7-

tetrahidrobenzo[d]tiazol-5-carbaldehído (compuesto n.º 140) y NaBH₄ (20 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se extinguió con una disolución de NH₄Cl (0,5 ml), se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ saturada (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:MeOH 19:1) para producir ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(hidroximetil)-2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-6-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol (compuesto n.º 141, 35 mg, 55% en 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (m, 2H), 4,06 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 16,9, 4,8 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,54-2,28 (m, 3H), 1,86-1,19 (m, 11H), 1,11 (s, 3H), 0,80 (s, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,4, 161,3, 148,4, 126,9, 101,3, 63,4, 62,7, 50,1, 43,8, 43,0, 42,9, 40,3, 38,6, 35,9, 32,2, 31,7, 29,3, 28,0, 24,9, 23,6, 22,8, 20,8, 19,2, 18,5, 14,2; MS m/z: 376,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

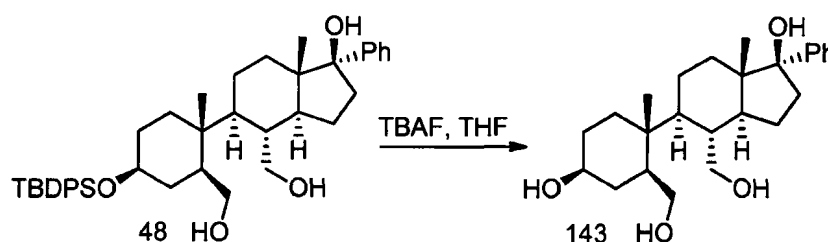
Síntesis de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 142)



Se añadió TBAF (0,20 ml de una disolución 1 M en THF, 0,20 mmol) a una disolución de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 38, 80 mg, 0,13 mmol) en THF (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y después se agitó durante 26 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 5:95) para producir (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 142, 43 mg, 88%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,36 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 3H), 5,91 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,00-2,17 (m, 4H), 1,22-1,81 (m, 11H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H); RMN de ¹³C (CD₃OD): δ 156,3, 138,6, 129,1 (2C), 127,7 (3C), 127,6, 71,2, 63,3, 62,9, 55,0, 48,0, 45,5, 44,5, 39,6, 38,1, 37,2, 35,2, 33,0, 32,1, 24,3, 21,6, 16,8. ES-MS m/z 385 ([M+1]⁺).

Ejemplo 26

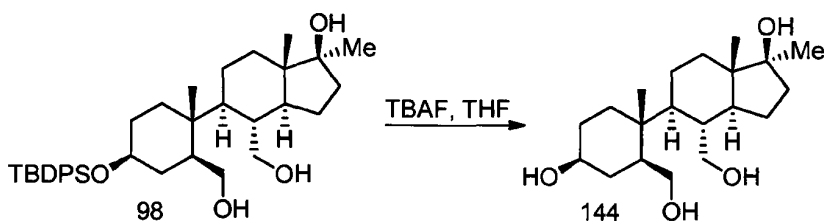
Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 143)



Se añadió TBAF (0,25 ml de una disolución 1 M en THF, 0,25 mmol) a una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 48, 80 mg, 0,12 mmol) en THF (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 5:95) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 143, 47 mg, 94%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,41-3,63 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,94-2,17 (m, 3H), 1,15-1,75 (m, 13H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,36 (m, 1H). ES-MS m/z 425 ([M+23]⁺).

Ejemplo 27

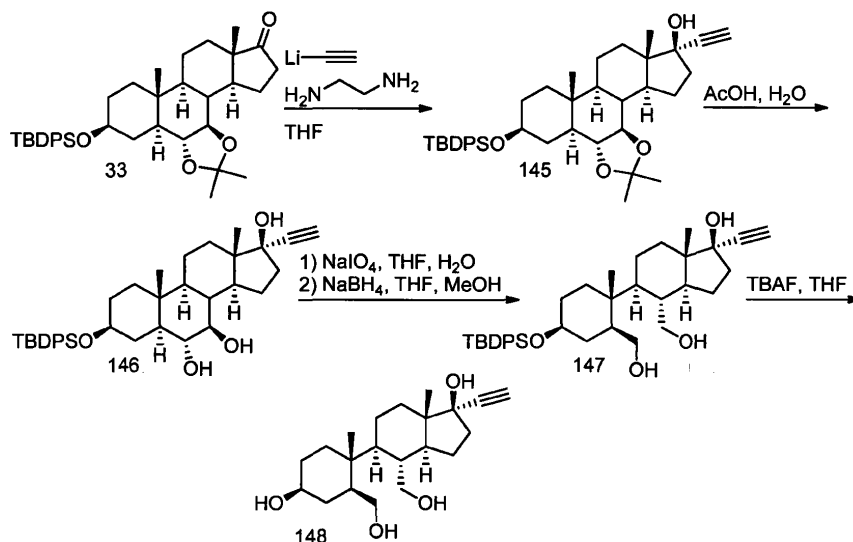
Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 144)



Se añadió TBAF (0,30 ml de una disolución 1 M en THF, 0,30 mmol) a una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 98, 87 mg) en THF (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 7:93) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 144, 45 mg, 92%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 3,89 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,25-1,88 (m, 17H), 1,21 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ES-MS *m/z* 341 ([M+1]⁺).

10 Ejemplo 28

Síntesis de (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-etinil-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 148)



A. Se añadió un complejo de acetiluro de litio y etilendiamina (1,17 g, 11,4 mmol) a una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 1,15 g, 1,91 mmol) en THF (9,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 19 h. Se añadió salmuera (12 ml) y H₂O (5 ml), seguido de EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 20:80) para producir (2S,4aR,4bS,6aS,7R,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-etinil-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 145, 0,59 g, 49%) como un aceite incoloro.

B. Una suspensión de (2S,4aR,4bS,6aS,7R,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-etinil-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 145, 0,59 g, 0,94 mmol) en ácido acético(ac.) al 80% (15 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 30 ml), y la espuma de color pálido, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-etinil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 146, 0,50 g), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

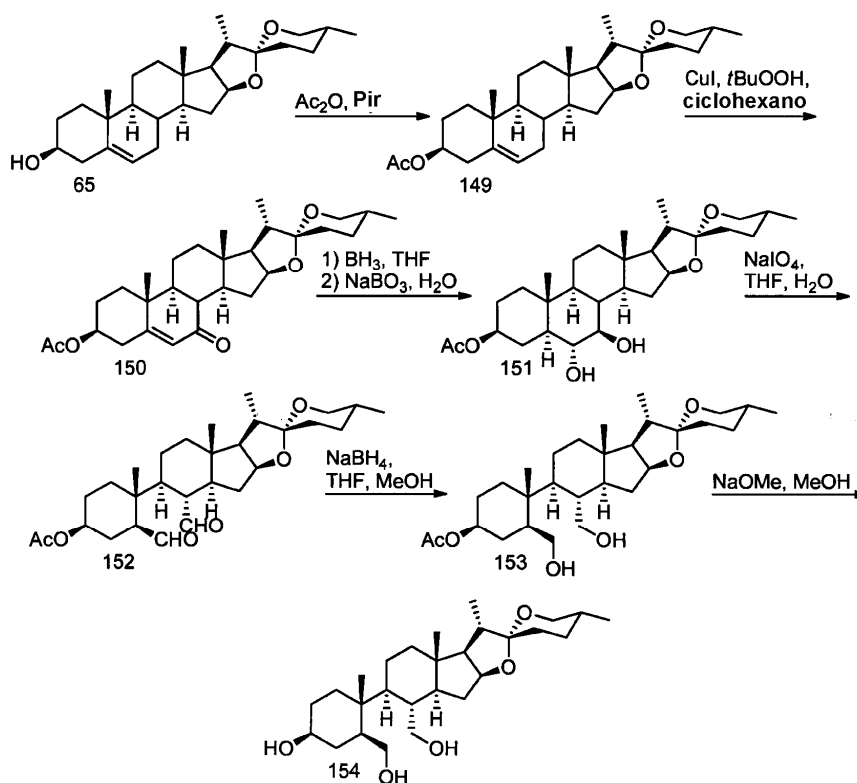
C. Una suspensión de NaIO₄ (313 mg, 1,46 mmol) en H₂O (0,7 ml) se añadió a una disolución de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-etinil-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 146, 0,43 g) en THF (7,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma incolora resultante (420 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (7,2 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una

atmósfera de argón. Se añadió NaBH_4 (55 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml), después se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) para producir (1R,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-etinil-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 147, 338 mg, 70% en 3 etapas) como una espuma incolora.

D. Se añadió TBAF (0,23 ml de una disolución 1 M en THF, 0,23 mmol) a una disolución de (1R,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-etinil-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 147, 69 mg, 0,12 mmol) en THF (2,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 7:93) para producir (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-etinil-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 148, 41 mg, 100%) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 3,89 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 1,22-2,26 (m, 18H), 1,10 (s, 3H), 0,83 (s, 3H). ES-MS m/z 351 ($[\text{M}+1]^+$).

Ejemplo 29

Síntesis de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 154)



A. Una disolución de (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ol (compuesto n.º 65, 1,00 g, 2,41 mmol) y Ac_2O (0,46 ml, 4,82 mmol) en piridina (10 ml) inicialmente a 0 °C se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 d. La mezcla se enfrió en hielo y después se extinguió con una disolución de NaHCO_3 saturado (5 ml), agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró para producir acetato de (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ilo (compuesto n.º 149, 0,98 g) como un sólido blancuzco.

B. A una disolución de acetato de (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ilo (compuesto n.º 149, 0,98 g, 2,15 mmol) y CuI (4 mg, 0,02 mmol) en ciclohexano (13 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió $t\text{BuOOH}$ (3,0 ml de una disolución 5 M en decano, 15 mmol) y la disolución resultante se calentó durante la noche en un baño de aceite a 70 °C. El exceso de oxidante se extinguió durante 10 minutos con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,89 g) en H_2O (20 ml), después la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO_3 saturado (15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO_4) y se

concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos) para producir acetato de (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1-oxo-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ilo (compuesto n.º 150, 0,37 g, 37%) como un sólido blanco.

5 C. A una disolución de acetato de (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-tetrametil-1-oxo-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-icosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ilo (compuesto n.º 150, 0,37 g, 0,79 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió borano (1,6 ml de una disolución 1 M en THF, 1,6 mmol). Después de una noche, la reacción se enfrió en hielo y se extinguió con H₂O (0,5 ml), después se añadió NaBO₃·4H₂O (0,25 g) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La
10 mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) para producir acetato de (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-dihidroxi-5',6a,8a,9-tetrametildocosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ilo (compuesto n.º 151, 0,19 g, 49%) como una espuma blanca.

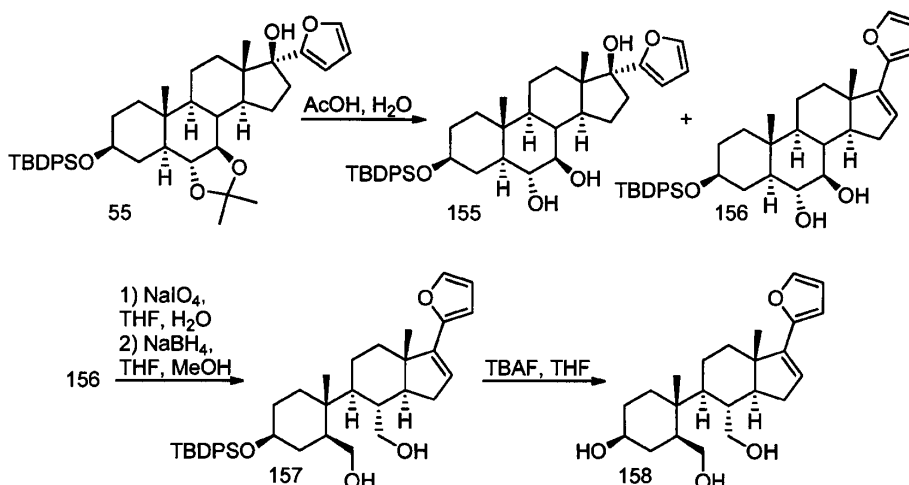
15 D. Una disolución de acetato de (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-dihidroxi-5',6a,8a,9-tetrametildocosahidrospiro[nafto[2',1':4,5]indeno[2,1-b]furan-10,2'-piran]-4-ilo (compuesto n.º 151, 0,19 g, 0,39 mmol) y NaIO₄ (0,17 g, 0,77 mmol) en THF (6 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se diluyó con H₂O (20 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 30%/hexanos)
20 para producir acetato de (1S,3S,4R)-3-formil-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-formil-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 152, 147 mg) como una espuma blanca.

E. Una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-3-formil-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-formil-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 152, 147 mg, 0,302 mmol) y NaBH₄ (23 mg, 0,60 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se enfrió en hielo y se extinguió con AcOH (0,5 ml), agitando 15 minutos a temperatura ambiente, y después se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc (100 ml), se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ saturada (2 x 5 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50%, después al 75%/hexanos) para producir acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 153, 0,13 g, 88%) como un sólido blanco.

F. Una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 153, 0,13 g, 0,26 mmol) y NaOH (23 mg, 0,53 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 d, después se acidificó con AcOH (1,5 ml) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1%, después al 5%/EtOAc) para producir (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 154, 97 mg, 82%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 4,42 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (2H), 3,32 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,15 (2H), 1,92 (m, 1H), 1,85-1,15 (20H), 1,12 (s, 3H), 0,98 (d, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,80 (d, 3H). ES-MS *m/z* 451 ([M+1]⁺).

Ejemplo 30

Síntesis de (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 158)



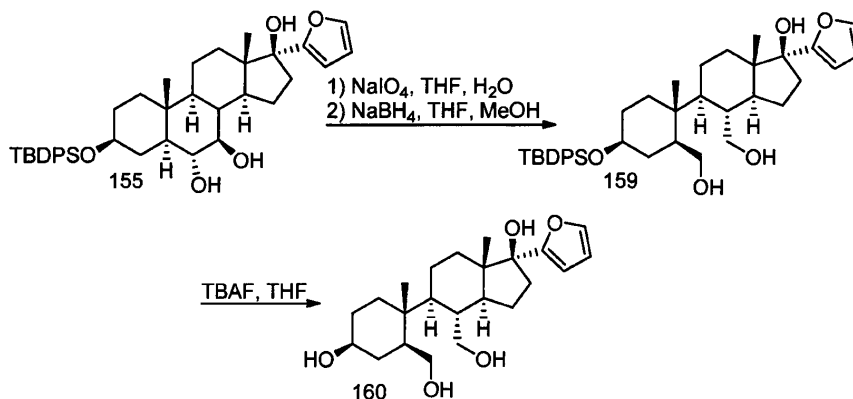
A. Una suspensión de (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-7-(furan-2-il)-4a,6a,11,11-tetrametilhexadecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7-ol (compuesto n.º 55, 1,15 g, 1,72 mmol) en ácido acético(ac.) al 80% (16 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2,5 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H₂O remanentes se realizó con PhMe (3 x 30 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 30:70-50:50) para producir (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(furan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 155, 333 mg, 31%) como una espuma de color morado y (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(furan-2-il)-10,13-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 156, 615 mg, 59%) como una espuma de color rosa.

B. Una suspensión de NaIO₄ (373 mg, 1,74 mmol) en H₂O (0,9 ml) se añadió a una disolución de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(furan-2-il)-10,13-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 156, 533 mg, 0,872 mmol) en THF (8,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma de color rosa resultante (559 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (8,7 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH₄ (66 mg, 1,7 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) para producir ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 157, 515 mg) como un sólido de color rosa.

C. Se añadió TBAF (0,28 ml de una disolución 1 M en THF, 0,28 mmol) a una disolución de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 157, 87 mg) en THF (2,8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 7:93) para producir (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 158, 49 mg, 89% en 3 etapas) como cristales incoloros. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 3,0, 1,8 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,22-2,22 (m, 15H), 1,13 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). ES-MS m/z 357 ([M-17]⁺).

Ejemplo 31

Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 160)

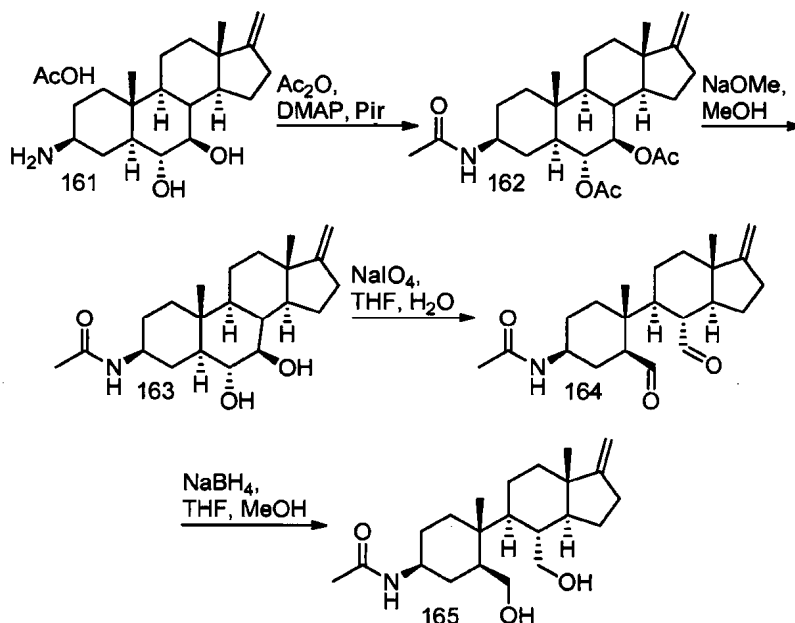


A. Una suspensión de NaIO₄ (162 mg, 0,757 mmol) en H₂O (0,4 ml) se añadió a una disolución de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((terc-butildifenilsilil)oxi)-17-(furan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7,17-triol (compuesto n.º 155, 238 mg, 0,378 mmol) en THF (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (20 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La espuma de color morado resultante (247 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH₄ (29 mg, 0,77 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y se lavó con salmuera (2 x 15 ml), después se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:1) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-(furan-2-il)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 159, 219 mg, 92% en 2 etapas) como un sólido de color pálido.

B. Se añadió TBAF (0,24 ml de una disolución 1 M en THF, 0,24 mmol) a una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-(furan-2-il)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 159, 75 mg, 0,12 mmol) en THF (2,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/EtOAc 7:93) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 160, 47 mg, 100%) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,42 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,17-2,13 (m, 16H), 1,05 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,52 (m, 1H). ES-MS m/z 391 ($[\text{M}-1]^+$).

10 Ejemplo 32

Síntesis de N-((1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida (compuesto n.º 165)



A. Una mezcla de acetato de (3S,6R,7R,9S,10R,13S,14S)-3-amino-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diol (compuesto n.º 161, 1,05 g, 2,74 mmol), Ac_2O (1,3 ml, 13,7 mmol) y DMAP (33 mg, 0,27 mmol) en piridina (40 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se repartió entre H_2O (50 ml) y EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se concentró y se azeotropizó a partir de PhMe (2 x 50 ml) para producir diacetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-acetamido-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diilo (compuesto n.º 162) como una espuma.

B. Una mezcla de diacetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-acetamido-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-6,7-diilo (compuesto n.º 162) y NaOMe (5,4 M en MeOH, 3 ml, 16,4 mmol) en MeOH (40 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió H_2O (50 ml) y las capas orgánicas se retiraron mediante destilación. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con sucesivamente con una disolución de NaHCO_3 saturada (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir el diol N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-dihidroxi-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)acetamida (compuesto n.º 163, 0,89 g, 90% en 2 etapas) como un sólido blancuzco.

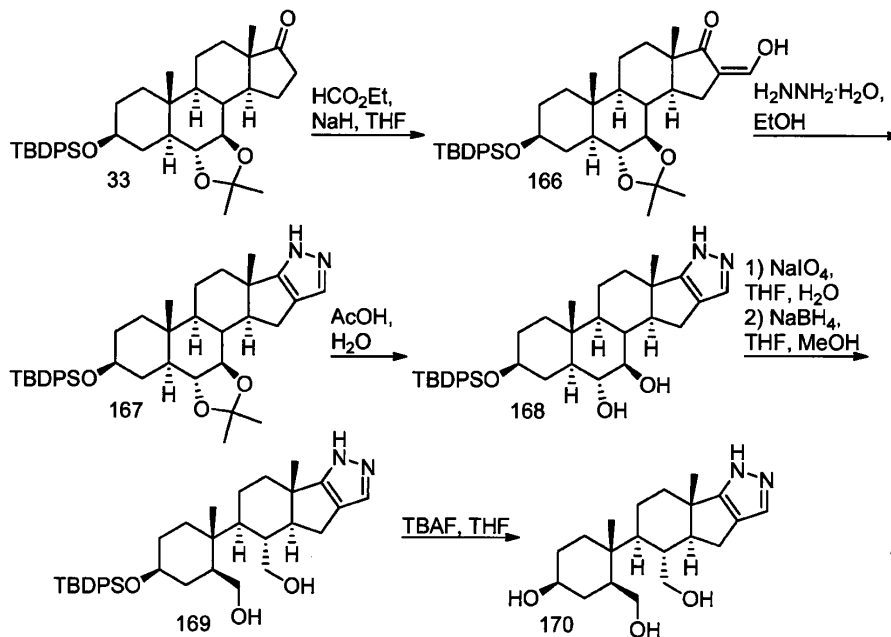
C. Una mezcla de N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-dihidroxi-10,13-dimetil-17-metilenhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-il)acetamida (compuesto n.º 163, 0,75 g, 2,08 mmol) y NaIO_4 (888 mg, 4,15 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir N-((1S,3S,4R)-3-formil-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida (compuesto n.º 164) como una espuma blanca (0,83 g).

D. Una mezcla de N-((1S,3S,4R)-3-formil-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-formil-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida (compuesto n.º 164, 0,83 g) y NaBH_4 (157 mg, 4,16 mmol) en THF (25 ml) y MeOH (8 ml) bajo una atmósfera de argón se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se extinguió con AcOH al 80% (2 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se reconstituyó en EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con una disolución de NaHCO_3 saturada (2 x 50

ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc:MeOH 9:1) para producir N-((1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-((hidroximetil)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida (compuesto n.º 165, 0,54 g, 72% en 2 etapas) como un sólido blanco. RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 4,62 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,75-3,55 (m, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,85-1,18 (m, 15H), 1,11 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 172,2, 162,8, 101,5, 62,5, 51,3, 45,8, 45,4, 44,6, 40,9, 37,85, 37,1, 32,2, 32,1, 30,1, 29,4, 29,3, 25,7, 24,1, 24,1, 24,1, 22,7, 21,3, 18,7, 18,6; MS m/z: 364,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 33

Síntesis de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 170)



A. Una disolución de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4a,6a,11,11-tetrametil-tetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 33, 907 mg, 1,51 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió a una suspensión de NaH (242 mg de una disolución al 60%, 6,05 mmol) en THF (3,0 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después se añadió formiato de etilo (0,73 ml, 9,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y EtOAc (40 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS,Z)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-8-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-tetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 166, 1,12 g) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

B. A una suspensión de (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS,Z)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)-8-(hidroximetil)-4a,6a,11,11-tetrametil-tetradecahidro-1H-ciclopenta[1,2]fenantro[9,10-d][1,3]dioxol-7(8H)-ona (compuesto n.º 166, 1,12 g) en EtOH (30 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,11 ml, 2,3 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo bajo una atmósfera de argón durante 1 h y después se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con H_2O (15 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La espuma amarilla, (3aR,3bS,5S,7aR,7bS,9aS,13aS,13bR,13cR)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2,2,7a,9a-tetrametil-3a,3b,4,5,6,7,7a,7b,8,9,9a,10,13,13a,13b,13c-hexadecahidro-[1,3]dioxolo[4",5":3',4']nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-c]pirazol (compuesto n.º 167, 1,05 g) que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

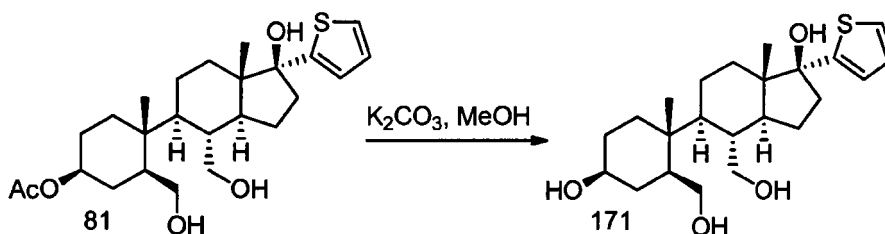
C. Una suspensión de (3aR,3bS,5S,7aR,7bS,9aS,13aS,13bR,13cR)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2,2,7a,9a-tetrametil-3a,3b,4,5,6,7,7a,7b,8,9,9a,10,13,13a,13b,13c-hexadecahidro-[1,3]dioxolo[4",5":3',4']nafto[2',1':4,5]indeno[1,2-c]pirazol (compuesto n.º 167, 1,05 g) en ácido acético(ac.) al 80% (20 ml) se calentó hasta 40 °C durante 2 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH y H_2O remanentes se realizó con PhMe (2 x 40 ml). El residuo se repartió entre EtOAc (25 ml) y NaOH(ac.) 1 N (20 ml), y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 5:95) para producir (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,12aS,12bR)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6a,8a-dimetil-1,2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b-hexadecahidronafto[2',1':4,5]indeno[1,2-c]pirazol-1,2-diol (compuesto n.º 168, 341 mg, 39% en 3 etapas) como un sólido de color amarillo claro.

D. Una suspensión de NaIO_4 (178 mg, 0,832 mmol) en H_2O (0,4 ml) se añadió a una disolución de (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,12aS,12bR)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-6a,8a-dimetil-1,2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b-hexadecahidronafto[2',1':4,5]indeno[1,2-c]pirazol-1,2-diol (compuesto n.º 168, 243 mg, 0,415 mmol) in THF (4,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El sólido amarillo resultante (314 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió NaBH_4 (31 mg, 0,82 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 169, 252 mg) que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

E. Se añadió TBAF (0,83 ml de una disolución 1 M en THF, 0,83 mmol) a una disolución de ((1S,2R,5S)-5-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-2-metilciclohexil)metanol (compuesto n.º 169, 252 mg) en THF (8,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La disolución se concentró y el residuo se purificó parcialmente mediante una cromatografía en gel de sílice (acetona/MeOH/ NH_4OH 200:5:1) para producir un sólido incoloro (87 mg). El sólido (87 mg) se disolvió en MeOH (1,4 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y después se concentró. La eliminación azeotrópica del disolvente usando MeOH (10 ml) produjo un residuo que se disolvió en MeOH (0,4 ml). Se añadió Et_2O (40 ml) para obtener un precipitado, y el sobrenadante se decantó. Se añadió más Et_2O y el sobrenadante se decantó (3 x 20 ml). El residuo se disolvió en H_2O (7 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 8 ml). La fase acuosa se concentró, y la eliminación azeotrópica del H_2O remanente se realizó usando PhMe para producir (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 170, 80 mg, 55% en 3 etapas) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,87 (s a, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,46 (s a, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,90 (s a, 1H), 2,52 (s a, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,13-1,93 (m, 17H). ESMS m/z 349 ($[\text{M}+1]^+$).

Ejemplo 34

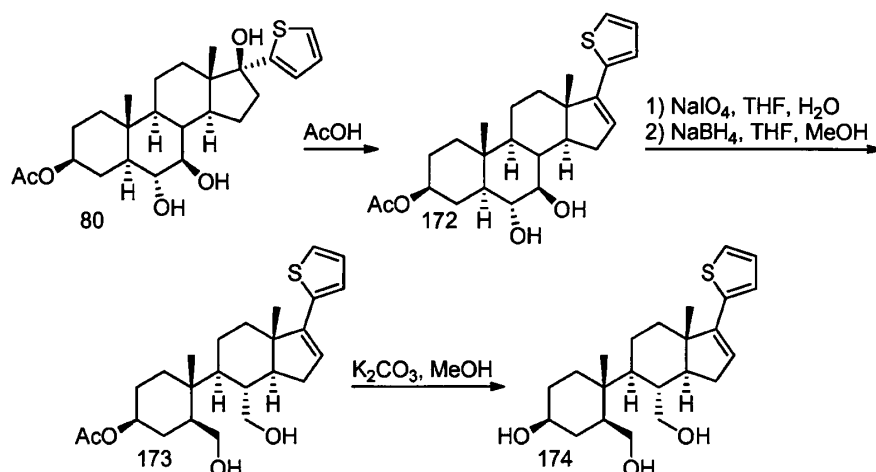
Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 171)



A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 81, 56 mg) en MeOH (2,5 ml) se le añadió carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 10:90) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 171, 44 mg, 94%) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,23 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,17-2,35 (m, 17H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,57 (m, 1H). ES-MS m/z 467 ($[\text{M}-1+60]^+$).

Ejemplo 35

Síntesis de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 174)



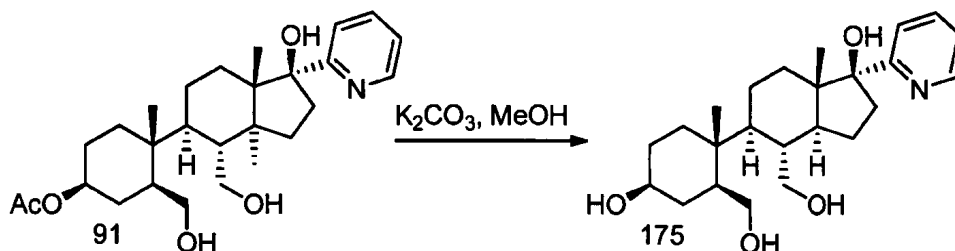
A. Una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-trihidroxi-10,13-dimetil-17-(tiofen-2-il)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 80, 353 mg, 0,787 mmol) en AcOH (8 ml) se calentó hasta 50 °C durante 20 h y después a 75 °C durante 5 d. La disolución se concentró, y la eliminación azeotrópica del AcOH remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/CH₂Cl₂ 15:85-50:50) para producir acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-dihidroxi-10,13-dimetil-17-(tiofen-2-il)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 172, 79 mg, 23%) como una película de color pálido.

B. Se añadió NaIO₄ (78 mg, 0,36 mmol) a una disolución de acetato de (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-dihidroxi-10,13-dimetil-17-(tiofen-2-il)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (compuesto n.º 172, 79 mg, 0,18 mmol) en THF/H₂O 9:1 (5,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), y las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La película amarilla resultante (88 mg) se disolvió en THF/MeOH 3:1 (4,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente mientras se añadía NaBH₄ (14 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó durante 2,25 h, después se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se concentró. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (15 ml) y H₂O (10 ml), y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El sólido incoloro, acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 173, 80 mg), que se obtuvo se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

C. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 173, 80 mg) en MeOH (4,5 ml) se le añadió carbonato de potasio (50 mg, 0,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90) para producir (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol (compuesto n.º 174, 44 mg, 61% en 3 etapas) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,22-2,23 (m, 15H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). ES-MS m/z 449 ([M-1+60]).

30 Ejemplo 36

Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 175)



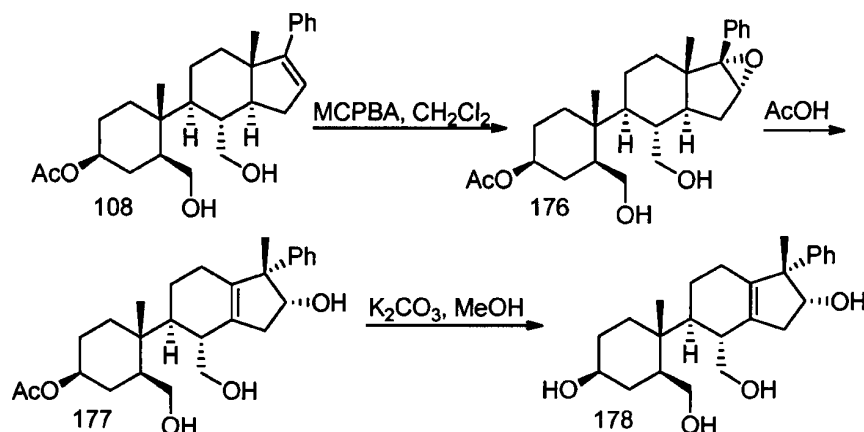
A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-hidroxi-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 91, 67 mg) en MeOH (2,8 ml) se le añadió carbonato de potasio (39 mg, 0,28 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró, y el

35

residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 175, 53 mg, 93%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,15-2,11 (m, 16H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,07 (m, 1H). ES-MS *m/z* 404 ([M+1]⁺).

Ejemplo 37

Síntesis de (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol (compuesto n.º 178)



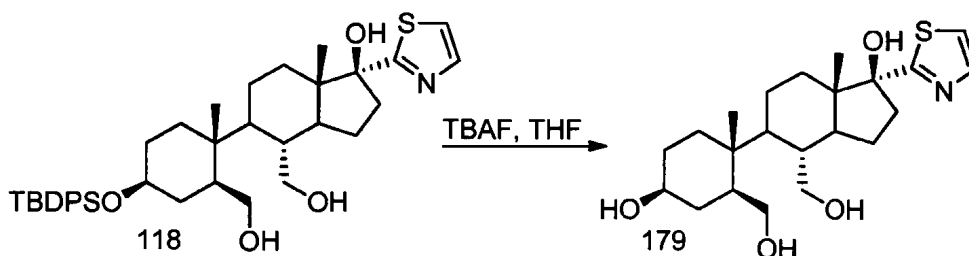
10 A. Se añadió MCPBA (al 77%, 131 mg, 0,585 mmol) a una suspensión de acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 108, 125 mg, 0,293 mmol) en CH₂Cl₂ (4,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con Na₂SO₃ acuoso saturado (15 ml), seguido de NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y H₂O (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir una película incolora, acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(hidroximetil)-1b-metil-1a-feniloctahidro-1aH-indeno[1,2-b]oxiren-4-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 176, 141 mg), que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 B. Una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(hidroximetil)-1b-metil-1a-feniloctahidro-1aH-indeno[1,2-b]oxiren-4-il)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 176, 141 mg) en AcOH (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y después se concentró. La eliminación azeotrópica del AcOH remanente se realizó con PhMe (3 x 20 ml), y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc) para producir acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 177, 82 mg, 63% en 2 etapas) como una espuma incolora.

25 C. A una disolución de acetato de (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-hidroxi-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo (compuesto n.º 177, 82 mg, 0,19 mmol) en MeOH (3,7 ml) se le añadió carbonato de potasio (51 mg, 0,37 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 10:90) para producir (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol (compuesto n.º 178, 69 mg, 93%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,15-7,31 (m, 5H), 4,05 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,20-2,44 (m, 4H), 1,59-2,03 (m, 7H), 1,21-1,39 (m, 7H), 0,93 (s, 3H). ES-MS *m/z* 459 ([M-1+60]⁻).

Ejemplo 38

35 Síntesis de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 179)



Se añadió TBAF (0,16 ml de una disolución 1 M en THF, 0,16 mmol) a una disolución de (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 118, 51 mg, 0,079 mmol) en THF (3,9 ml) y se calentó hasta 50 °C durante 3 d. La disolución se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₄OH 100:7:2) para producir (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol (compuesto n.º 179, 24 mg, 39%) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,94-2,26 (m, 5H), 1,17-1,76 (m, 12H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,30 (m, 1H). ES-MS m/z 410 ([M+1]⁺).

10 Ejemplo 39

Actividad His-hSHIP1 de compuestos representativos

Los compuestos de ensayo se disuelven en etanol al 95% para formar disoluciones madre. Antes de la selección, las disoluciones madre se diluyen con tampón de ensayo de fosfatasa (Tris-HCl 20 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7,5, Tween 20 al 0.02%) para formar disoluciones de ensayo de trabajo que contienen etanol al 10%. El ensayo se realiza en placas de microtitulación de 96 pocillos usando un procedimiento modificado al indicado por Ong *et al.*, Blood, 110, 1942-1949, 2007, y Yang *et al.*, Org. Lett., 7, 1073-1076, 2005, incorporándose ambas referencias bibliográficas en la presente como referencia en su totalidad.

Se prepara una mezcla maestra que contiene 50 µl de enzima His-hSHIP1 (0,4-1,6 ng/µl final), 25 µl del sustrato, IP4 (25 o 250 µM final), y 50 µl del compuesto de ensayo en etanol al 3,3% (100 µl finales). También se preparan blancos control sustituyendo la enzima His-hSHIP1, IP4, o los compuestos de ensayo por tampón de ensayo de fosfato. También se incluye un compuesto de referencia que ha demostrado activar la SHIP1. Cada componente de reacción se preincuba a 37 °C durante 30 min antes de añadirlo a una placa de microtitulación de 96 pocillos. Después la mezcla maestra se incuba a 37 °C. En el momento de 0, 20, 25 y 30 min, se retiran 25 µl de la mezcla maestra y se trasladan a una nueva placa de microtitulación de 96 pocillos, a la cual se añaden 100 µl del reactivo verde Biomol para detener la reacción. Después de incubar la mezcla durante 20 min a temperatura ambiente para el desarrollo del color, se lee la absorbancia con un lector de placas de 96 pocillos SpectraMax Plus a una longitud de onda de 650 nm. El fosfato liberado se representa gráficamente frente al tiempo para calcular las velocidades iniciales (es decir, la pendiente de la gráfica) a cada concentración de IP4. Las velocidades iniciales son la línea de base corregida, y se calcula la proporción de las velocidades iniciales (IP₄₂₅/IP₄₂₅₀) y se emplea para puntuar los compuestos de ensayo.

Según el anterior ensayo, se descubrió que los compuestos representativos listados en la siguiente tabla 2 modulan la enzima His-hSHIP1 a concentraciones ≤ 300 µM. El número del compuesto en la tabla 2 se corresponde con el número del compuesto en la anterior tabla 1. La puntuación del compuesto se expresa como sigue:

Puntuación	Proporción de velocidad inicial
+++	mayor que la referencia o la referencia - 15%
++	referencia -16% a referencia -30%
+	referencia - 31% o menor
-	inhibidor

35 Tabla 2

Comp. n.º	Puntuación
1	+
2	+
3	++
4	+
5	++
6	++
7	+

ES 2 740 779 T3

8	+
9	++
10	++
11	-
12	+++
13	+
14	++
15	++
16	+
17	-
19	++
20	++
21	+
22	++
23	+++
24	++
25	++
26	-
28	++
29	++
30	+
31	+
32	++
33	+
34	+
36	++
37	+

Ejemplo 40

Actividad de compuestos representativos sobre la fosforilación de Akt en linfocitos

5 Se ha demostrado que la fosforilación de AKT es modulada por SHIP1 (Helgason *et al.*, J. Exp. Med., 191, 781-794, 2000). Células Jurkat (PTEN-/SHIP1-) o Molt-4 (PTEN-/SHIP1+) se dejan en ayunas en RPMI sin suero durante la noche. En un tubo cónico de 15 ml, se tratan 2-3 millones de células en ayuno de suero (1 millón de células por ml) con diversas concentraciones del compuesto de ensayo (0,1, 1, o 10 μ M finales en DMSO al 0,1%) durante 30 min a 37 °C, seguido de una estimulación con 100 ng/ml de IGF-1 durante 1 h a 37 °C. Después de la estimulación, las

10 células se lavan una vez con DPBS enfriado en hielo y se lisan con tampón de lisis (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, NaCl 140 mM, NP-40 al 1%, cóctel de inhibidor de proteasas Complete Mini Protease Inhibitor Cocktail, NaF 10 mM, Na₃VO₄ 1 mM, β -glicerolfosfato 1 mM) en hielo durante 30 min con agitación en vórtice cada 10 min. Después las muestras se centrifugan a 13.000 rpm durante 20 min, y los sobrenadantes se recogen como muestras de lisados de células totales. Se determina la concentración de proteínas usando un ensayo de ácido bicínico, y se cargan y se

separan aproximadamente 15 µg de proteína total procedentes de cada muestra en un gel de Tris-glicina al 4-12%. Después de una SDS-PAGE, las proteínas se trasladan del gel a una membrana de nitrocelulosa. La membrana se bloquea en BSA al 5% en PBS que contiene Tween-20 al 0,1% (PBS-T) durante 1 h a temperatura ambiente antes de sondar con anticuerpos primarios durante la noche a 4 °C. Se emplean los siguientes anticuerpos: anti-SHIP1 de ratón (dilución 1:500; Santa Cruz, CA, EE. UU.), anti-fosfo-Akt(Ser473) de conejo (dilución 1:1000; Cell Signaling Technologies, MA, EE. UU.), anti-Akt de conejo (1:1000; Cell Signaling Technologies, MA, EE. UU.), y antiactina de conejo (1:2000; Cell Signaling Technologies, MA, EE. UU.). La membrana después se incuba con anticuerpos secundarios anti-ratón o anti-conejo de cabra (1:3000) durante 1 h a temperatura ambiente. Las proteínas diana sobre la membrana se detectan con una disolución de ECL y se exponen sobre una película.

5

10 Ejemplo 41

Actividad de compuestos representativos sobre la anafilaxis cutánea pasiva en ratones

La actividad de compuestos representativos sobre la anafilaxis cutánea pasiva en ratones puede evaluarse según los procedimientos descritos por Ovary, J. Immunol., 81, 355-357, 1958, y Halpern *et al.*, Br. J. Pharmacol. Chemother., 20, 389-398, 1963, incorporándose ambas referencias bibliográficas en la presente como referencia en su totalidad.

15

Para inducir una anafilaxis cutánea pasiva, los ratones se someten a una inoculación intradérmica en la oreja derecha con 25 ng en 20 µl de anti-DNP-IgE. La oreja izquierda se deja sin tratar y actúa como control negativo. Veinticuatro horas después de la inoculación, todos los ratones reciben el compuesto de ensayo mediante sonda oral (PO). Sesenta minutos después de la administración oral, los ratones reciben una inyección en la vena de la cola de azul de Evan al 2% (0,2 µm filtrado, en 200 µl de disolución salina), seguida de una segunda inyección IV en la cola de 100 µg de DNP-HSA (en 200 µl). Sesenta minutos después de la inyección de DNP-HSA, los ratones reciben eutanasia usando inhalación de CO₂. Después se realizan biopsias de las orejas extrayendo trozos de cuatro milímetros de ambas orejas, que después se someten a una extracción con azul de Evan usando una incubación con formamida en placas de 96 pocillos. Se trasladan 80 µl de los eluyentes a placas de 96 pocillos de fondo plano y se lee la absorbancia usando un espectrofotómetro SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, California, EE. UU.) a 620 nm. Las lecturas del fondo de todas las muestras se toman a 740 nm y se restan de las lecturas a 620 nm. Los datos se presentan como DO.

20

25

Ejemplo 42

Actividad de compuestos representativos sobre el edema de pata por carragenano en ratones

La actividad de compuestos representativos sobre el edema de pata por carragenano en ratones puede evaluarse según los procedimientos descritos por Winter *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544-547, 1962, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Para inducir el edema en la pata, los compuestos de ensayo se administran por vía oral una hora antes de una inyección intraplantar en la pata trasera derecha de carragenano (50 µl de una suspensión al 1%). Se registra el edema de la pata trasera como medida de la inflamación usando un pletismómetro (Ugo Basile, Italia) 4 horas después de la administración de λ-carragenano.

30

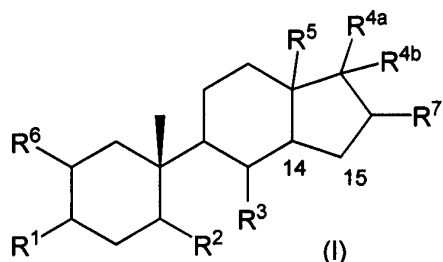
35

Aunque la anterior invención se ha descrito con bastante detalle para facilitar la comprensión, será evidente que pueden realizarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y la invención no se limita a los detalles ofrecidos en la presente, sino que puede modificarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

40

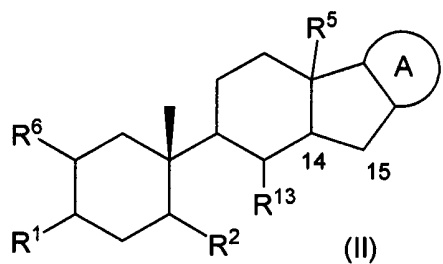
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5 R¹ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂ o -N(R⁹)C(O)OR⁹;
- R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;
- 10 R³ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹, -R⁸-N(R⁹)-R¹², -R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂ o -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂;
- R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;
- o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;
- R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14;
- 15 R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂;
- R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;
- cada R⁸ es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;
- 20 cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;
- cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 25 cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;
- R¹¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido; y
- R¹² es heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 30 o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;
- o un compuesto de fórmula (II):



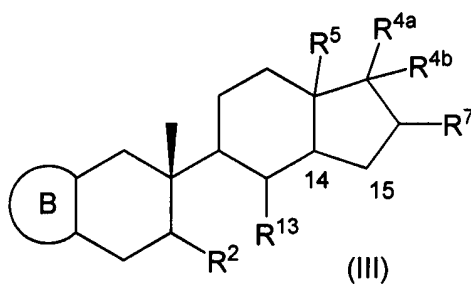
en la que:



es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido;

R¹, R², R⁵ y R⁶ son cada uno como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

- 5 R¹³ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido; y
- 10 cada R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);
o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;
o un compuesto de fórmula (III):



- 15 en la que:

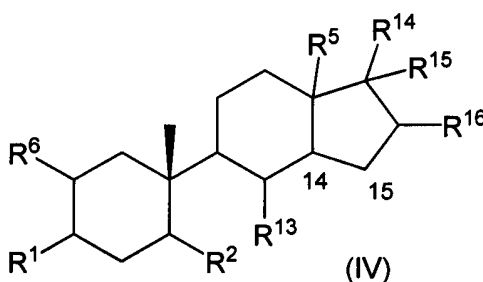


es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido;

R², R⁵ y R⁷ son cada uno como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

- 20 o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;
o R^{4a} y R^{4b} juntos forman alquilideno o haloalquilideno; y
- R¹³ es como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II);
o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables;
o un compuesto de fórmula (IV):



25

en la que:

R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

R¹³ es como se describió para los compuestos de fórmula (II);

R¹⁴ es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

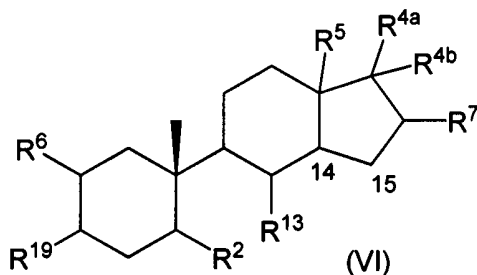
- 5 R¹⁵ es alquilo, -R⁸-OR⁹ o un enlace directo al carbono al cual está unido R¹⁶, con la condición de que R¹⁵ no es alquilo cuando R¹⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R¹⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R¹⁶ es un enlace directo a C15, R¹⁵ no es un enlace directo al carbono al cual está unido R¹⁶; y

cada R⁸ y R⁹ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

- 10 o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;

o un compuesto de fórmula (VI):



en la que:

- 15 R², R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;

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

R¹³ es como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (II);

- 20 R¹⁹ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹; y

R⁸ y cada R⁹ son como se describió anteriormente para los compuestos de fórmula (I);

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos;

- 25 en la que "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo;

"alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo;

- 30 "alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo;

- 35 "alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo;

"alquilideno" se refiere a un grupo radical hidrocarbonado lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de uno a siete átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula a través de un doble enlace;

5 "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo;

10 "arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

20 "aralquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralquilo en el que la parte de alqueno del grupo aralquilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y la parte de arilo del aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un arilo opcionalmente sustituido;

25 "aralqueno opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo aralqueno en el que la parte de arilo del grupo aralqueno puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un arilo opcionalmente sustituido;

30 "cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

35 "cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilalquilo en el que la parte de alqueno del grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y la parte de cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

40 "heterociclilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, haloalquilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es

independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada sustituyente heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, halógeno o haloalquilo;

5 "heterocicilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heterocicilalquilo en el que la parte de alquileo del grupo heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y la parte de heterociclilo del heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un heterociclilo opcionalmente sustituido;

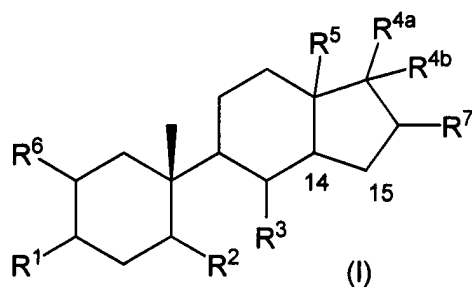
15 "heterocicilalqueno opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heterocicilalqueno en el que la parte de alqueno del grupo heterocicilalqueno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y la parte de heterociclilo del heterocicilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un heterociclilo opcionalmente sustituido;

"heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, haloalquilo, ciano, oxo, toxo, nitro, toxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(O)R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; y cada R^{22} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilalquilo en el que la parte de alquileo del grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y la parte de heteroarilo del heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

"heteroarilalqueno opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo heteroarilalqueno en el que la parte de alqueno del grupo heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halógeno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (en la que p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (en la que t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (en la que p es 1 a 2), en los que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y la parte de heteroarilo del heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un heteroarilo opcionalmente sustituido.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂ o -N(R⁹)C(O)OR⁹;

5 R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R³ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R¹¹, -R⁸-N(R⁹)-R¹², -R⁸-N(R⁹)C(=NCN)N(R^{9a})₂, -R⁸-N(R⁹)C(O)N(R^{9a})₂ o -R⁸-N(R⁹)C(S)N(R^{9a})₂;

10 R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;

R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14;

R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂;

15 R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;

cada R⁸ es independientemente un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido;

20 cada R^{9a} es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

25 R¹¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R¹² es heterociclilo opcionalmente sustituido;

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

3.- El compuesto de la reivindicación 2, seleccionado de:

30 N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)nicotinamida;

(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-dimetil-4-((1-metilpiperidin-4-ilamino)metil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

35 (E)-2-ciano-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metilguanidina;

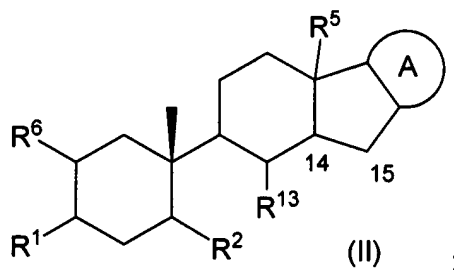
1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-etil-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-

inden-4-il)metil)urea; y

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-4-il)metil)-3-metiltiourea.

4.- El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (II):



5

en la que:



es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido;

10 R^1 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ o $-N(R^9)C(O)OR^9$;

R^2 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

15 R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14;

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$;

20 R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y

25 cada R^{10} es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

5.- El compuesto de la reivindicación 4, seleccionado de:

30 diclorhidrato de (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(aminometil)-8a-metil-2,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

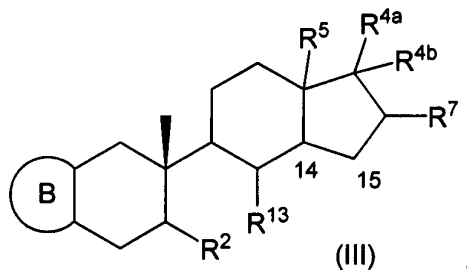
(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(aminometil)-9a-metil-5a,6,7,8,9,9a-hexahidro-5H-indeno[1,2-b]piridin-7-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

35 (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(hidroximetil)-8a-metil-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidroindeno[1,2-c]pirazol-6-il)-4-metilciclohexanol;

(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(aminometil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol; y

(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(hidroximetil)-3,3b,5'-trimetiltetradecahidrospiro[indeno[2,1-b]furan-2,2'-piran]-6-il)-4-metilciclohexanol.

6.- El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (III):



5 en la que:



es un heterociclilo condensado opcionalmente sustituido o un heteroarilo condensado opcionalmente sustituido;

10 R^2 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ;

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

15 R^5 es alquilo, o R^5 es un enlace directo al carbono en C14;

R^7 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^7 es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^7 ;

20 R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 es independientemente un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

25 cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos,

30 7.- El compuesto de la reivindicación 6, seleccionado de:

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol;

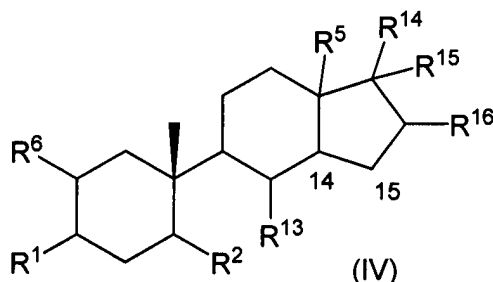
((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c]isoxazol-5-il)-7a-metil-1-metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol;

35 ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(hidroximetil)-1,1-dimetil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-5-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazol-6-il)metanol; y

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(hidroximetil)-2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol-6-il)-7a-metil-1-

metilenoctahidro-1H-inden-4-il)metanol.

8.- El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (IV):



en la que:

5 R^1 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ o $-N(R^9)C(O)OR^9$;

R^2 es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

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

R^6 es hidrógeno, $-R^8-OR^9$ o $-R^8-N(R^9)_2$;

15 R^{13} es $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (en la que t es 1 o 2), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R^{14} es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R^{15} es alquilo, $-R^8-OR^9$ o un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} , con la condición de que R^{15} no es alquilo cuando R^{14} es alquilo, alquenilo o alquinilo;

R^{16} es hidrógeno, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R^{16} es un enlace directo a C15, R^{15} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R^{16} ; y

cada R^8 es independientemente un enlace directo, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

25 cada R^9 es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

30 9.- El compuesto de la reivindicación 8, seleccionado de:

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1,7a-dimetiloctahidro-1H-inden-1-ol;

35 (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-etinil-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexano;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-

feniloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,2R,4R,5S)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol;

5 (1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-feniloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-1-metil-1-fenil-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-inden-2-ol;

10 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3-(furan-2-il)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

15 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(aminometil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

20 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(aminometil)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(furan-2-il)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-3-(hidroximetil)-4-metilciclohexanol;

25 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(furan-2-il)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metiloctahidro-1H-inden-1-ol;

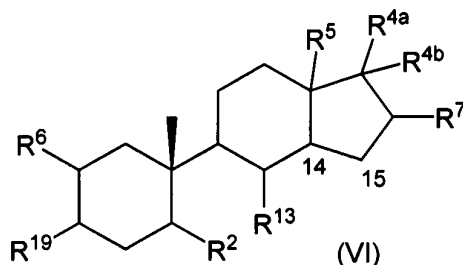
(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiofen-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol;

(1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(hidroximetil)-3a-metil-3-(tiofen-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-inden-6-il)-4-metilciclohexanol;

30 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(piridin-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol; y

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-metilciclohexil)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-(tiazol-2-il)octahidro-1H-inden-1-ol.

10.- El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (VI):



35 ;

en la que:

R² es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

40

R^{4a} y R^{4b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;

o R^{4a} es hidrógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo, y R^{4b} es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;

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

R⁵ es alquilo, o R⁵ es un enlace directo al carbono en C14;

5 R⁶ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹ o -R⁸-N(R⁹)₂;

R⁷ es hidrógeno, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, o un enlace directo a C15, con la condición de que cuando R⁷ es un enlace directo a C15, R^{4b} no es un enlace directo al carbono al cual está unido R⁷;

10 R¹³ es -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (en la que t es 1 o 2), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido;

R¹⁹ es -R⁸-N(R⁹)C(O)R⁹;

15 cada R⁸ es independientemente un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

cada R⁹ es hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido; y

cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

20 o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

11.- El compuesto de la reivindicación 10, que es N-((1S,3S,4R)-3-(hidroximetil)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(hidroximetil)-7a-metil-1-metilenooctahidro-1H-inden-5-il)-4-metilciclohexil)acetamida.

25 12.- Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 13.- Un compuesto de la reivindicación 1, o uno de sus estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros o sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, o una composición de la reivindicación 12, para su uso en un método para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección, que comprende administrar una cantidad eficaz a un mamífero que lo necesite, en el que la enfermedad, el trastorno o la afección es una enfermedad, un trastorno o una afección autoinmunitario, una enfermedad, un trastorno o una afección inflamatorio, o una enfermedad, un trastorno o una afección neoplásico o de proliferación celular.