

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 233**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 5/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2020** **PCT/US2020/017077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2020** **WO20163642**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2020** **E 20709101 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023** **EP 3921327**

54 Título: **Derivados del ácido glicirretínico para su uso en el tratamiento de la hiperpotasemia**

30 Prioridad:

07.02.2019 US 201962802210 P

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

08.11.2023

73 Titular/es:

ARDELYX, INC. (100.0%)
34175 Ardenwood Blvd., Suite 200
Fremont, California 94555, US

72 Inventor/es:

DRAGOLI, DEAN;
LUEHR, GARY;
CHEN, TAO;
LEWIS, JASON y
LEADBETTER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 953 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido glicirretínico para su uso en el tratamiento de la hiperpotasemia

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad con respecto a la solicitud provisional de Estados Unidos número 62/802 210 que fue presentada el 7 de febrero de 2019.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 y a estos compuestos para su uso en procedimientos para eliminar el potasio del tracto gastrointestinal, incluidos procedimientos para tratar la hiperpotasemia.

Antecedentes de la invención

El potasio es el catión más abundante en el líquido intracelular y desempeña un papel importante en la fisiología humana normal, en especial en lo que respecta a la descarga del potencial de acción en las células nerviosas y musculares. El contenido corporal total de potasio es de aproximadamente 50 mmol/kg de peso corporal, lo que se traduce en aproximadamente 3500 mmoles de potasio en un adulto de 70 kg. La mayor parte del potasio corporal total es intracelular (aproximadamente un 98 %), y sólo aproximadamente 70 mmol (aproximadamente un 2 %) se encuentra en el espacio extracelular. Esta gran diferencia entre el potasio intracelular (aproximadamente 120-140 mmol/l) y el potasio extracelular (aproximadamente 4 mmol/l) determina en gran medida el potencial de membrana en reposo de las células. En consecuencia, unos cambios absolutos muy pequeños en la concentración de potasio extracelular tendrán un efecto importante en esta proporción y, por consiguiente, en la función de los tejidos excitables (músculo y nervio). Por lo tanto, los niveles de potasio extracelular están fuertemente regulados.

Dos sistemas separados y cooperadores participan en la homeostasis del potasio, uno regula el equilibrio externo del potasio (la paridad corporal de la ingesta de potasio frente a la eliminación de potasio), mientras que el otro regula el equilibrio interno del potasio (la distribución entre los compartimentos del líquido intracelular y extracelular). El equilibrio intracelular/extracelular proporciona una gestión a corto plazo de los cambios en el potasio sérico, y es impulsado principalmente de forma fisiológica por la acción de las "bombas" de Na^+ , K^+ -ATPasa, que utilizan la energía de la hidrólisis del ATP para bombear Na^+ y K^+ en contra de sus gradientes de concentración. Casi todas las células poseen una Na^+ , K^+ -ATPasa. La paridad corporal se gestiona mediante mecanismos de eliminación a través del riñón y el tracto gastrointestinal: en riñones sanos, entre el 90 y el 95 % de la carga diaria de potasio se excreta a través de los riñones y el resto se elimina en las heces.

Debido al hecho de que la proporción de potasio intracelular/extracelular (proporción $\text{K}_i:\text{K}_e$) es el principal determinante del potencial de membrana en reposo de las células, pequeños cambios en el K_e (es decir, el $[\text{K}]$ sérico) tienen profundos efectos en la función de los tejidos eléctricamente activos, tales como el músculo y el nervio. Los iones potasio y sodio impulsan los potenciales de acción en las células nerviosas y musculares atravesando activamente la membrana celular y desplazando el potencial de membrana, que es la diferencia de potencial eléctrico entre el exterior y el interior de la célula. Además del transporte activo, el K^+ también puede moverse pasivamente entre los compartimentos extracelular e intracelular. Una sobrecarga del transporte pasivo de K^+ , causada por niveles más altos de potasio en sangre, despolariza la membrana en ausencia de un estímulo. El exceso de potasio sérico, conocido como hiperpotasemia, puede alterar el potencial de membrana de las células cardíacas que regulan la conducción y la contracción ventriculares. Desde el punto de vista clínico, los efectos de la hiperpotasemia sobre la electrofisiología cardíaca son los más preocupantes, ya que pueden causar arritmias y la muerte. Dado que la mayor parte de la paridad corporal se mantiene por excreción renal, es de esperar que, a medida que disminuye la función renal, se deteriore la capacidad de gestionar el potasio corporal total.

La hiperpotasemia se define como un nivel de potasio sérico por encima del intervalo normal, que suele ser $>5,0$ mmol/l. Se ha notificado que la hiperpotasemia moderada (potasio sérico superior a $6,0$ mEq/l) presenta una tasa de mortalidad a 1 día hasta 30 veces superior a la de los pacientes con potasio sérico inferior a $5,5$ mEq/l. La hiperpotasemia grave (K^+ sérico de al menos $6,5$ mmol/l) es un trastorno electrolítico potencialmente mortal que se ha notificado en el 1 % al 10 % de todos los pacientes hospitalizados y constituye una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato. La hiperpotasemia está causada por deficiencias en la excreción de potasio, y dado que el riñón es el principal mecanismo de eliminación de potasio, la hiperpotasemia afecta habitualmente a pacientes con enfermedades renales como la enfermedad renal crónica (ERC) o la enfermedad renal terminal (ERT). Sin embargo, pueden producirse episodios de hiperpotasemia en pacientes con una función renal normal, en los que sigue siendo una afección potencialmente mortal. Por ejemplo, en pacientes hospitalizados, la hiperpotasemia se ha asociado a un aumento de la mortalidad tanto en pacientes con ERC como sin ella. Aunque la ERC es la afección predisponente más habitual de la hiperpotasemia, los mecanismos que la provocan suelen implicar una combinación de factores, como el aumento de la ingesta de potasio en la dieta, la distribución alterada del potasio entre los compartimentos intracelular y extracelular y las anomalías en la excreción de potasio. Estos mecanismos pueden ser modulados por una diversidad de factores con causalidad ajena a la ERC. Entre ellos se incluyen la presencia de otras comorbilidades, tales como

la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), enfermedades cardiovasculares (ECV) o el uso de medicaciones concomitantes que pueden alterar la homeostasis del potasio como efectos secundarios, como el bloqueo del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por ejemplo, con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA).

El potasio sérico puede reducirse por dos mecanismos generales: el primero es desplazando el potasio intracelularmente mediante agentes como la insulina, el albuterol o el bicarbonato de sodio. La segunda es excretándolo del organismo por una de cuatro vías: las heces con resinas fijadoras de K, tales como el poliestireno sulfonato de sodio (Na PSS), la orina con diuréticos, la sangre con hemodiálisis o el líquido peritoneal con diálisis peritoneal. Aparte del Na PSS, los medicamentos que tratan la hiperpotasemia, tales como la insulina, los diuréticos, los agonistas beta y el bicarbonato de sodio, simplemente causan hipopotasemia como efecto secundario y no son adecuados como tratamientos crónicos. La terapia definitiva requiere la eliminación del potasio del organismo. Los estudios han confirmado que la reducción de los niveles séricos de potasio en pacientes con hiperpotasemia reduce realmente el riesgo de mortalidad, lo que refuerza aún más el papel del exceso de potasio en el riesgo de muerte. Mientras que el Na PSS es el tratamiento convencional actual para la reducción de potasio en EE. UU., la sal de calcio del PSS (Ca PSS) también se utiliza habitualmente en otras partes del mundo, incluida Europa (por ejemplo, Resonium) y Japón. El kayexalato/Na PSS se tolera mal y provoca una alta incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea. Además, el kayexalato es un producto molido y está formado por partículas de forma irregular cuyo tamaño oscila entre 1 y 150 μm aproximadamente, y tiene propiedades similares a las de la arena en la boca humana: al ingerirlo, provoca una fuerte sensación de materia extraña en el paladar y esta sensación contribuye negativamente al cumplimiento terapéutico del paciente. En total, las propiedades físicas y los efectos secundarios asociados del kayexalato conducen a un cumplimiento terapéutico deficiente y hacen que el fármaco no sea óptimo para el uso crónico. Debido a estas propiedades, hace tiempo que es necesario proporcionar un fármaco óptimo para el uso crónico.

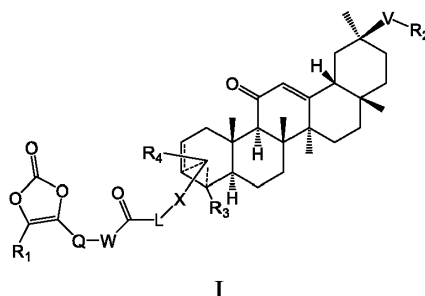
El receptor de mineralocorticoides (o RM, RML, RMC), también conocido como receptor de aldosterona o receptor nuclear de subfamilia 3, grupo C, miembro 2 (NR3C2), es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen *NR3C2* que se localiza en el cromosoma 4q31.1-31.2. El RM es un receptor con igual afinidad por los mineralocorticoides y los glucocorticoides, incluido el cortisol. Pertenece a la familia de los receptores nucleares, donde el ligando se difunde en las células, interactúa con el receptor y da lugar a una transducción de señales que afecta a la expresión de genes específicos en el núcleo. El RM se expresa en muchos tejidos, tales como el riñón, el colon, el corazón, el sistema nervioso central (hipocampo), el tejido adiposo marrón y las glándulas sudoríparas. La activación del receptor de mineralocorticoides por los ligandos aldosterona y cortisol en los tejidos epiteliales favorece la excreción de potasio. En animales intactos, el RM está "protegido" de la mayor concentración de cortisol (100-1000 mayor) por la colocalización de una enzima, la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (también denominada en el presente documento como 11 β -HSD2 y HSD2), que oxida el cortisol al metabolito inactivo cortisona. Así, la HSD2 impide la activación del RM y, por tanto, inhibe la excreción de potasio.

Bioorg. Med. Chem., vol. 19(6), 1866-1880 (2011) y J. Steroid Biochem. Mol. Biol., vol. 125(1), págs. 129-142 (2010) divulgan la enoxolona y sus derivados como inhibidores de la 11 β -HSD2 y su uso potencial en la mejora de la excreción de potasio.

En consecuencia, la inhibición de HSD2 para prevenir la inactivación de la activación del RM por el cortisol es un mecanismo prometedor para estimular la excreción de potasio, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperpotasemia.

Sumario de la invención

En un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo:



en la que,

X es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- o -N(R_x)-S(O)_n;

L es un enlace, alquileo en el que uno o más grupos metileno no adyacentes de dicho alquileo están reemplazados por -O-; arilo divalente o heteroarilo divalente; o L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es O, NR_x, S, SO, SO₂ o un heterociclo divalente; en los que dichos grupos alquileo están opcionalmente

sustituídos con OH, $-C(O)O-R_1$, alquilo o alquilo sustituido con OH o $-C(O)O-R_1$; y en la que un carbono de dichos grupos alquileo y de R_x opcionalmente forman juntos un heterociclo; siempre que cuando X sea distinto de un enlace, entonces L es distinto de un enlace;

W es O o S;

5 Q es un enlace o un alquileo;

R_1 es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, amino, oxo, carboxi, aciloxi, alcoxicarbonilo, alcoxiaciloxi, alcoxicarboniloxi, aminocarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno y un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, oxo, amino y halógeno; y un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno;

10 V es $-C(O)O-$, $-C(O)O-(CHRs)-O-C(O)-$, $-C(O)O-(CHR_5)-O-C(O)-O-$, $-C(O)N(R_5)-$, $-C(O)N(R_5)O-$, $-NH-C(O)-N(R_5)-$ o $NH-S(O)_n-$;

R_2 es H o R_5 ;

R_3 está ausente o es un alquilo;

15 R_4 está ausente, H, OH, $=O$, $-R_6$, $-O-R_6$, $-C(O)O-R_6$, $-O-C(O)-R_6$, $-O-C(O)-O-R_6$, $-O-C(O)-NR_5R_6$, $-NR_5R_6$, $-NR_5-C(O)-R_6$, $-NR_5-C(O)-O-R_6$, $-NR_5-SO_2-R_6$, $=N-O-R_5$;

R_5 es H o alquilo opcionalmente sustituido con un carbociclo o un heterociclo en los que dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, oxo y alquilo;

20 R_6 es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, SH, alquiltio, $-S(O)-$ alquilo, $-SO_2-$ alquilo, amino, $-NHC(O)-$ alquilo, oxo, alquilo, carboxilo, acilo, aciloxi, alcoxi, alcoxicarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo, o un heterociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo; y en la que uno o más grupos metileno no adyacentes en cada uno de dichos grupos alquilo de R_6 están opcionalmente reemplazados por $-O-$ o $-S-$;

25 R_x es H, $-C(O)O-R_1$ o alquilo opcionalmente sustituido con $-C(O)O-R_1$; y

n es 1 o 2.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones que comprenden compuestos de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de inhibición de la conversión del cortisol en cortisona por la HSD2 que comprende poner en contacto la HSD2 con un compuesto de fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para estimular la activación del RM en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

35 En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento de reducción de los niveles de potasio en el plasma de un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para estimular la secreción de iones potasio hacia la luz colónica de un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

40 En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la hiperpotasemia en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir la hiperpotasemia en un mamífero, que comprende la coadministración de un compuesto de fórmula I con un inhibidor del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

45 Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra el efecto sinérgico sobre la excreción de potasio en las heces tras la administración de un inhibidor de HSD2 en combinación con un inhibidor de NHE3.

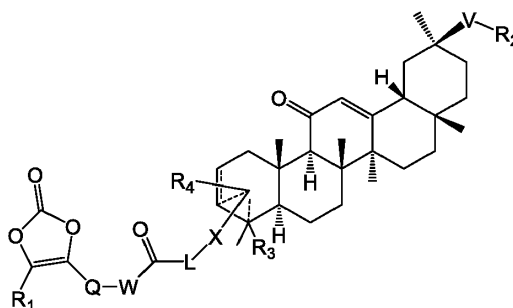
La figura 2 es una ilustración de la inhibición de HSD2 en una célula epitelial que permite que el cortisol active el receptor de mineralocorticoides (RM) que facilita la excreción de potasio hacia la luz.

La figura 3 muestra la estructura del ácido glicirretínico con la numeración de los átomos de carbono.

Descripción detallada de la invención

- 5 La glicirricina (o ácido glicirricico o ácido glicirricínico) es un extracto de la planta llamada *Glycyrrhiza*, que deriva del término griego antiguo "glykos", que significa dulce, y "rhiza", que significa raíz. Muchos profetas y faraones disfrutaban de *Glycyrrhiza*. El extracto de regaliz se ha utilizado en los campos de batalla y en el desierto, donde soldados y viajeros lo bebían para eliminar la sensación de sed en las largas marchas. El ácido glicirrético, metabolito activo del regaliz, inhibe la HSD2 con el consiguiente efecto mineralocorticoide inducido por el cortisol y la tendencia a la
- 10 reducción de los niveles de potasio. Aunque el ácido glicirrético reduce los niveles de potasio, se asocia a ritmos cardíacos anormales, hipertensión, edema, letargo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipopotasemia y rabdomiólisis. En consecuencia, sería deseable proporcionar un compuesto que estimule la excreción de potasio en pacientes que padecen hiperpotasemia, tal como el ácido glicirretínico, sin los efectos secundarios indeseables.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo:



I

en la que,

X es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- o -N(R_x)-S(O)_n-;

L es un enlace, alquileo en el que uno o más grupos metileno no adyacentes de dicho alquileo están reemplazados por -O-; arilo divalente o heteroarilo divalente; o L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es O, NR_x, S, SO, SO₂ o un heterociclo divalente; en los que dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con OH, -C(O)O-R₁, alquilo o alquilo sustituido con OH o -C(O)O-R₁; y en la que un carbono de dichos grupos alquileo y de R_x opcionalmente forman juntos un heterociclo; siempre que cuando X sea distinto de un enlace, entonces L es distinto de un enlace;

W es O o S;

Q es un enlace o un alquileo;

R₁ es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, amino, oxo, carboxi, aciloxi, alcóxicarbonilo, alcóxiaciloxi, alcóxicarboniloxi, aminocarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno y un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, oxo, amino y halógeno; y un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno;

V es -C(O)O-, -C(O)O-(CHRs)-O-C(O)-, -C(O)O-(CHR₅)-O-C(O)-O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- o NH-S(O)_n-;

R₂ es H o R₁;

R₃ está ausente o es un alquilo;

R₄ está ausente, H, OH, =O, -R₆, -O-R₆, -C(O)O-R₆, -O-C(O)-R₆, -O-C(O)-O-R₆, -O-C(O)-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NR₅-C(O)-R₆, -NR₅-C(O)-O-R₆, -NR₅-SO₂-R₆, =N-O-R₅;

R₅ es H o alquilo;

R₆ es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, SH, alquilitio, -S(O)-alquilo, -SO₂-alquilo, amino, -NHC(O)-alquilo, oxo, alquilo, carboxilo, acilo, aciloxi, alcóxi, alcóxicarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido

con halógeno, OH, amino o alquilo, o un heterociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo; y en la que uno o más grupos metileno no adyacentes en cada uno de dichos grupos alquilo de R_6 están opcionalmente reemplazados por -O- o -S-;

R_x es H, $-C(O)O-R_1$, o alquilo opcionalmente sustituido con $-C(O)O-R_1$; y n es 1 o 2.

5 Las líneas discontinuas entre las posiciones 2 y 3 del sistema de anillos fusionados indican un enlace sencillo o doble. Las líneas discontinuas que convergen dentro del sistema de anillos fusionados indican que R_4 , cuando está presente, y el grupo que comprende $-X-L-C(O)-Q-$ (y un anillo de dioxalona) pueden estar unidos en la posición 3 (por ejemplo, como en la fórmula 1e) o en la posición 4 (por ejemplo, como en la fórmula 1c) del sistema de anillos fusionados. En la figura 3 se muestra la convención de numeración de anillos fusionados. En una realización concreta, los compuestos de la invención, el grupo que comprende el anillo de dioxolona cuelga de la posición 4 del sistema de anillos fusionados. En una realización, tras la administración a un sujeto de un compuesto de la invención, el resto éster se metaboliza en el plasma o en el hígado a una forma ácida menos activa. En otra realización, el compuesto de la invención tiene igual o mayor actividad inhibidora de HSD2 que el ácido glicirretínico. En otra realización, el compuesto de la invención tiene mayor actividad inhibidora de HSD2 que el ácido glicirretínico.

15 "Acilo" significa un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula $-C(O)-R$, en la que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en los que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Los grupos acilo incluyen alcanóilo (por ejemplo, acetilo), aroílo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróílo.

20 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado (es decir, alqueno, alquino), que tiene hasta 12 átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario. Cuando se utiliza como parte de otro término, por ejemplo, "alquilamino", "cicloalquilo", "alqueno", etc., la parte alquilo puede ser una cadena de hidrocarburo saturado, aunque también incluye cadenas de hidrocarburo insaturado como "alquenoilamino" y "alquilamino". Los ejemplos de grupos alquilo concretos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-metilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-metilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo y similares. Las expresiones "alquilo inferior", "alquilo C_1-C_4 " y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimos y se utilizan indistintamente para referirse a metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, sec-butilo o t-butilo. A menos que se especifique, los grupos alquilo sustituidos pueden contener, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes son, a menos que se defina lo contrario, halógeno, amino, hidroxilo, hidroxilo protegido, mercapto, carboxi, alcoxi, nitro, ciano, amidino, guanidino, urea, sulfonilo, sulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, aminocarbonilo, acilamino, alcoxi, acilo, aciloxi, un carbociclo y un heterociclo. Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos anteriores incluyen, entre otros, cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquiloiloximetilo, aliloxiloximetilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-amino(isopropilo), 2-carbamoiloxietilo y similares. El grupo alquilo también puede estar sustituido con un grupo carbociclo. Entre los ejemplos se incluyen los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo, así como los correspondientes grupos -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Los alquilos sustituidos incluyen metilos sustituidos, por ejemplo, un grupo metilo sustituido con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo C_n-C_m sustituido". Los ejemplos del grupo metilo sustituido incluyen grupos como hidroximetilo, hidroximetilo protegido (por ejemplo, tetrahidropiranioloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, bromometilo y yodometilo. En una realización, el alquilo está saturado. En una realización, el alquilo está insaturado. En una realización, el alquilo está parcialmente insaturado.

45 "Amidina" significa el grupo $-C(NH)-NHR$, en el que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en los que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Una amidina concreta es el grupo $-NH-C(NH)-NH_2$.

50 "Amino" significa aminas primarias (es decir, $-NH_2$), secundarias (es decir, $-NRH$) y terciarias (es decir, $-NRR$), en las que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en los que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Algunas aminas secundarias y terciarias concretas son la alquilamina, la dialquilamina, la arilamina, la diarilamina, la aralquilamina y la diaralquilamina, en las que el alquilo es como se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Algunas aminas secundarias y terciarias concretas son la metilamina, la etilamina, la propilamina, la isopropilamina, la fenilamina, la bencilamina, la dimetilamina, la dietilamina, la dipropilamina y la diisopropilamina.

55 Un "grupo protector de amino", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un derivado de los grupos empleados habitualmente para bloquear o proteger un grupo amino mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados con N-heteroátomos que pueden eliminarse para regenerar el grupo amino deseado. Los grupos protectores de amino ($NH-Pg$) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxycarbonilo ("Boc"), benciloxycarbonilo ("Cbz") y 9-fluorenilmetilenoiloxycarbonilo ("Fmoc"). Se encontrarán más ejemplos de estos grupos en Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5ª ed., Nueva York, John Wiley

& Sons, Inc., 2014. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino anteriores.

"Arilo", cuando se utiliza solo o como parte de otro término, significa un grupo aromático carbocíclico fusionado o no fusionado que tiene el número de átomos de carbono indicado, si no se indica ningún número, hasta 14 átomos de carbono. Algunos grupos arilo concretos son fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno y similares (véase, por ejemplo, Dean, J.A., ed., *Lange's Handbook of Chemistry*, 13ª ed., Nueva York, McGraw-Hill, 1985, tabla 7-2). Un arilo concreto es el fenilo. Un fenilo sustituido o arilo sustituido significa un grupo fenilo o un grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 2, de 1 a 3 o de 1 a 4 sustituyentes elegidos, a menos que se especifique otra cosa, entre halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, hidroxi protegido, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁-C₆), benciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfonilaminoalquilo, heterociclisulfonilamino, heterociclisulfonilaminoalquilo, heterociclilo, arilo u otros grupos especificados. Uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH₂) en estos sustituyentes pueden a su vez estar sustituidos con un grupo similar a los indicados anteriormente. Los ejemplos de la expresión "fenilo sustituido" incluyen, entre otros, un grupo mono- o di(halo)fenilo, tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxi)fenilo, tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, sus derivados con hidroxi protegido y similares; un grupo nitrofenilo, tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquilo inferior)fenilo, tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(isopropil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- o 4- trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo, tal como 4-carboxifenilo; un grupo mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetil protegido)fenilo, tal como 3-(hidroximetil protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometil)fenilo protegido, tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil)fenilo protegido; un mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo, tal como 3-(N-metilsulfonilamino)fenilo; grupos fenilo disustituídos, tales como 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo; grupos fenilo trisustituídos, tales como 3-metoxi-4-benciloxi-6-metilsulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenilsulfonilamino; y grupos fenilo tetrasustituídos, tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenilsulfonilamino. Algunos grupos fenilo sustituidos concretos incluyen grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-6-metilsulfonilaminofenilo. Los anillos de arilo fusionados también pueden sustituirse con cualquiera, por ejemplo, 1, 2 o 3, de los sustituyentes especificados en el presente documento de la misma manera que los grupos alquilo sustituidos.

"Carbociclilo", "carbocíclico" y "carbociclo", por sí solos y cuando se usan como un resto en un grupo complejo, tal como un grupo carbocicloalquilo, se refieren a un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 3 a 7 átomos de carbono o de 3 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, ser aromático o no aromático. Algunos grupos carbocíclicos saturados concretos son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un carbociclo saturado concreto es el ciclopropilo. Otro carbociclo saturado concreto es el ciclohexilo. Algunos carbociclos insaturados concretos son grupos aromáticos, por ejemplo, arilo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, fenilo. Los términos "carbociclilo sustituido" y "carbociclo" se refieren a estos grupos sustituidos con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo sustituido".

Un "grupo protector de carboxi", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a uno de los derivados de éster del grupo ácido carboxílico empleados habitualmente para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores de ácido carboxílico incluyen 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxbencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxibencilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibencilo, alquilo, tal como t-butilo o t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluenosulfonilmetilo, 4-nitrobencilsulfonilmetilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo y restos similares. La especie del grupo protector de carboxi empleado no es crítica siempre que el ácido carboxílico derivatizado sea estable en las condiciones de la reacción o reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula y pueda ser eliminado en el momento apropiado sin alterar el resto de la molécula. En concreto, es importante no someter una molécula carboxi protegida a bases nucleófilas fuertes, tales como hidróxido de litio o NaOH, o a condiciones reductoras que empleen hidruros metálicos fuertemente activados, como LiAlH₄. También deben evitarse estas duras condiciones de eliminación cuando se eliminan grupos protectores de amino y grupos protectores de hidroxi, como se explica más adelante. Algunos grupos protectores de ácidos carboxílicos concretos son los grupos alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo), alilo, bencilo y p-nitrobencilo. Los grupos protectores de carboxi similares utilizados en las técnicas relativas a la cefalosporina, la penicilina y los péptidos también pueden emplearse para proteger sustituyentes de grupos carboxi. Se encontrarán más ejemplos de estos grupos en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. 1991, capítulo 5; Haslam, E., *Protective Groups in Organic Chemistry*, Nueva York, Plenum Press, 1973, capítulo 5; y Greene, T.W.,

Protective Groups in Organic Synthesis, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. 1981, capítulo 5. La expresión "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos protectores de carboxi mencionados anteriormente.

"Alcoxicarbonilo" significa el grupo $-C(=O)OR$, en el que R es alquilo. Un grupo concreto es (alcoxi C_1-C_6)carbonilo, en el que el grupo R es alquilo C_1-C_6 .

"Guanidina" significa el grupo $-NH-C(NH)-NHR$, en el que R es hidrógeno, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en los que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Una guanidina concreta es el grupo $-NH-C(NH)-NH_2$.

Un "grupo protector de hidroxilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un derivado del grupo hidroxilo empleado habitualmente para bloquear o proteger el grupo hidroxilo mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales del compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos tetrahidropiraniloxi, benzoilo, acetoxi, carbamoilo, bencilo y silil éteres (por ejemplo, TBS, TBDPS). Se encontrarán más ejemplos de estos grupos en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. 1991, capítulos 2-3; Haslam, E., Protective Groups in Organic Chemistry. Nueva York, Plenum Press, 1973, capítulo 5; y Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. 1981. La expresión "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con uno de los grupos protectores de hidroxilo anteriores.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo" o "heterociclilo", por sí solos y cuando se utilizan como un resto en un grupo complejo, tal como un grupo heterocicloalquilo, se utilizan indistintamente y se refieren a cualquier anillo mono-, bi- o tricíclico, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático que tiene el número de átomos indicado, generalmente de 5 a aproximadamente 14 átomos de anillo, en el que los átomos de anillo son carbono y contiene al menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno), por ejemplo, de 1 a 4 heteroátomos. Los grupos heterocíclicos incluyen grupos cíclicos de cuatro a siete miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Normalmente, un anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces y un anillo de 6 o 7 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces. Los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, SO, SO_2), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Algunos heterociclos no aromáticos concretos son morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, 2,3-dihydrofuranilo, 2H-piranilo, tetrahydropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetrahydrotietanilo, aziridinilo, azetidínilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinilo y piperidinilo. Un grupo "heterocicloalquilo" es un grupo heterociclo como se ha definido anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Algunos heterociclos de 5 miembros concretos que contienen un átomo de azufre o de oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno son tiazolilo, en concreto tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, en concreto 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, por ejemplo, oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Algunos heterociclos de anillos de 5 miembros concretos que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno son imidazolilo, tal como imidazol-2-ilo; triazolilo, tal como 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo y tetrazolilo, tal como 1H-tetrazol-5-ilo. Algunos heterociclos benzofusionados de 5 miembros concretos son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Algunos heterociclos de 6 miembros concretos contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y, opcionalmente, un átomo de azufre o de oxígeno, por ejemplo, piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo y pirid-4-ilo; pirimidilo, tal como pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, tal como 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en concreto piridazin-3-ilo, y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridazina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazin-2-ilo constituyen un grupo especial. Los sustituyentes de los "heterociclos opcionalmente sustituidos" y otros ejemplos de los sistemas de anillos de 5 y 6 miembros mencionados anteriormente pueden encontrarse en W. Druckheimer *et al.*, patente de EE. UU. n.º 4 278 793. En una realización concreta, dichos grupos heterociclo opcionalmente sustituidos están sustituidos con hidroxilo, alquilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo halosustituido, amino, ciano, nitro, amidino y guanidino.

"Heteroarilo", por sí solo y cuando se utiliza como un resto en un grupo complejo, tal como un grupo heteroariloalquilo, se refiere a cualquier sistema de anillos aromáticos mono-, bi- o tricíclicos con el número de átomos indicado, en el que al menos un anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una realización concreta, al menos un heteroátomo es nitrógeno (Lange's Handbook of Chemistry, *supra*). En un ejemplo, el heteroarilo es un anillo aromático de cinco a seis miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Se incluyen en la definición los grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heteroarilo anteriores está fusionado a un anillo de benceno. Algunos heteroarilos concretos incorporan un heteroátomo de nitrógeno u oxígeno. Los siguientes sistemas de anillos son ejemplos de los grupos heteroarilo (sustituidos o no) indicados por el término "heteroarilo": tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo y purinilo, así como los derivados benzofusionados, por ejemplo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Un "heteroarilo" concreto puede seleccionarse entre: 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-

(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)etil-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpiridaz-2-ilo, 1-metilpiridaz-4-ilo, 2-hidroxipirimidaz-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Un grupo alternativo de "heteroarilo" incluye 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)etil-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se describe para los heterociclos.

Un "inhibidor" significa un compuesto que reduce o impide la conversión enzimática del cortisol en cortisona por la HSD2.

"Opcionalmente sustituido", a menos que se especifique lo contrario, significa que un grupo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 y/o 4) de los sustituyentes enumerados para ese grupo, según lo permita la valencia, y dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra realización, un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen tanto las sales de adición de ácidos como las sales de adición de bases. Una "sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos pueden seleccionarse entre las clases de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos de ácidos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido aspártico, el ácido ascórbico, el ácido glutámico, el ácido antranílico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido embónico, el ácido fenilacético, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico y similares.

Las "sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables" incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. En especial, las sales de adición de bases son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. En especial, las bases orgánicas no tóxicas son la isopropilamina, la dietilamina, la etanolamina, la trimetamina, la diciclohexilamina, la colina y la cafeína.

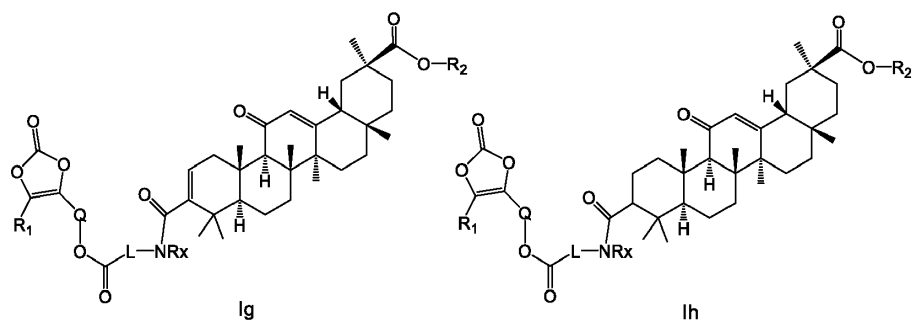
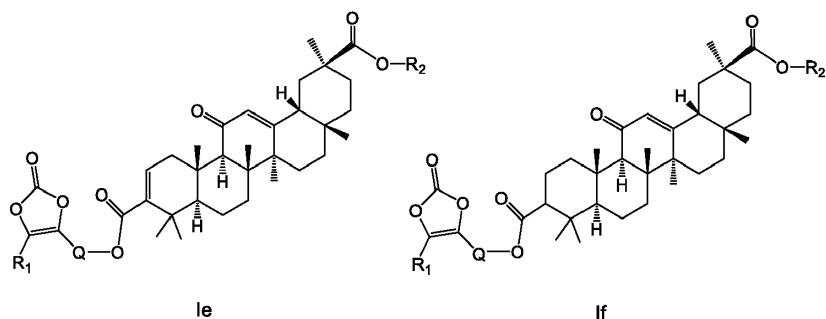
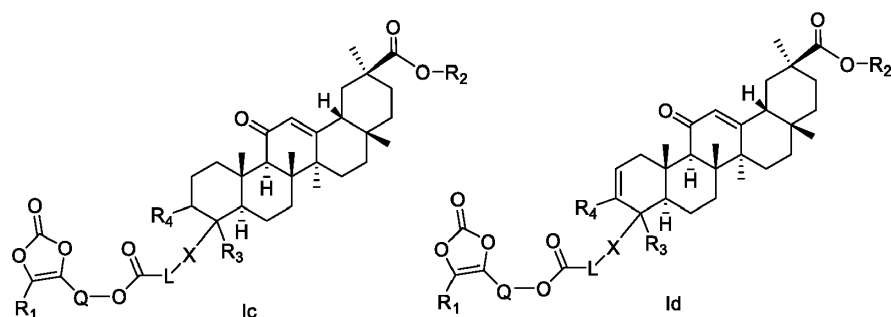
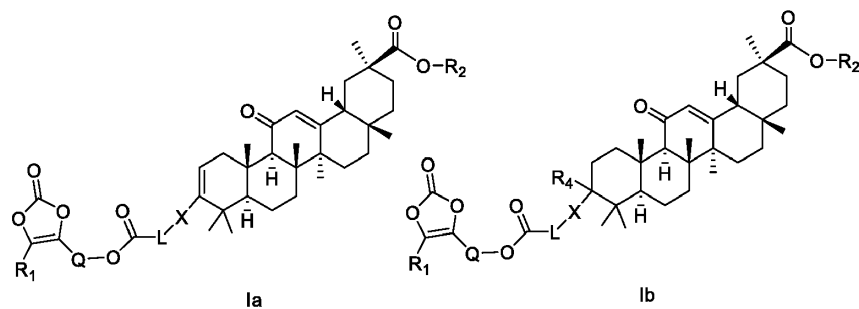
"Sulfanilo" significa un grupo -S-R, en el que R es alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en el que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Algunos grupos sulfanilo concretos son alquilsulfanilo (es decir, -SO₂-alquilo), por ejemplo, metilsulfanilo; arilsulfanilo, por ejemplo, fenilsulfanilo; aralquilsulfanilo, por ejemplo, bencilsulfanilo.

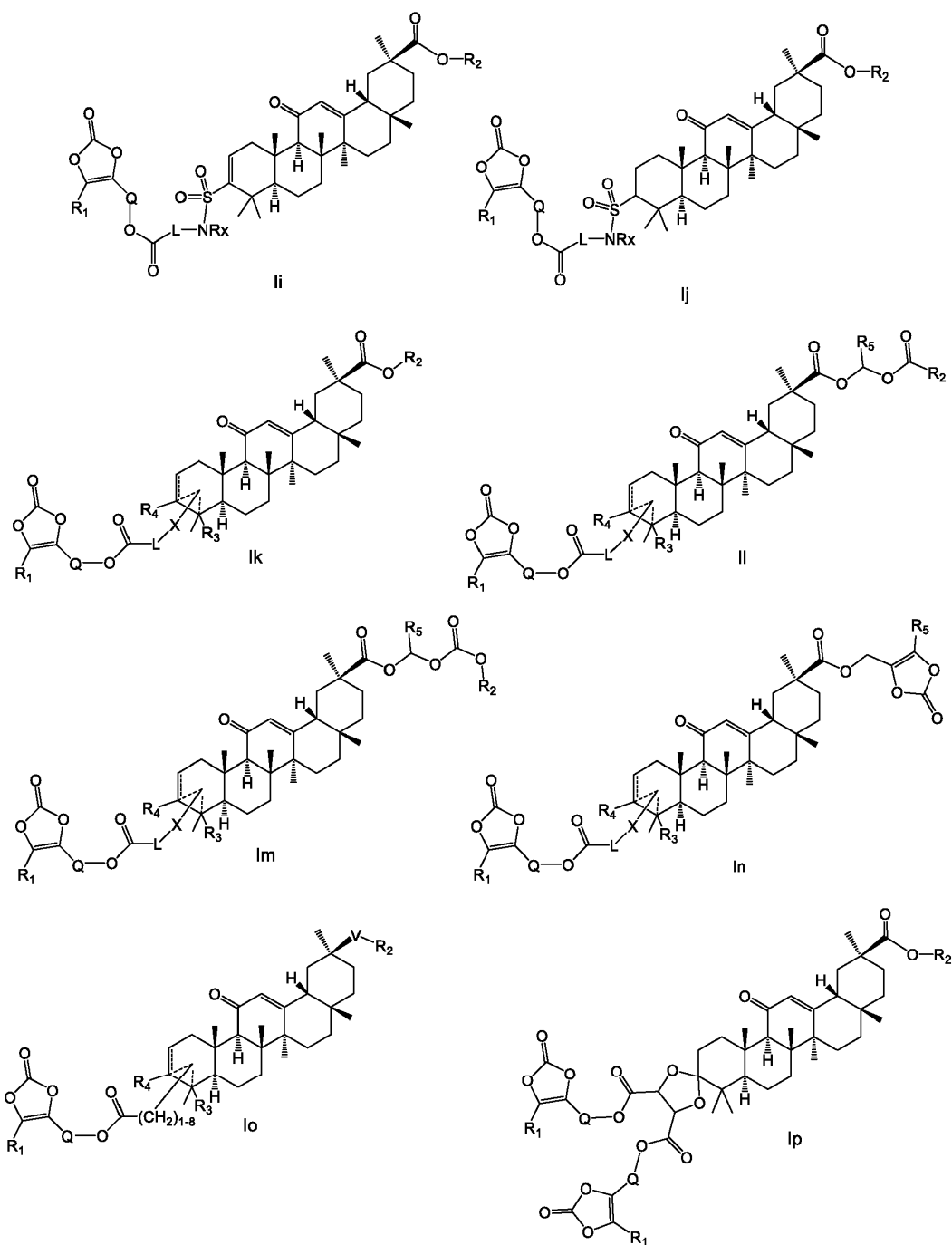
"Sulfinilo" significa el grupo -SO-R, en el que R es hidrógeno, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en el que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Algunos grupos sulfonilo concretos son alquilsulfinilo (es decir, -SO-alquilo), por ejemplo, metilsulfinilo; arilsulfinilo, por ejemplo, fenilsulfinilo; aralquilsulfinilo, por ejemplo, bencilsulfinilo.

"Sulfonilo" significa un grupo -SO₂-R, en el que R es hidrógeno, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo, en el que el alquilo, el alcoxi, el carbociclo y el heterociclo son como se definen en el presente documento. Algunos grupos sulfonilo concretos son alquilsulfonilo (es decir, -SO₂-alquilo), por ejemplo, metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo, bencilsulfonilo.

La expresión "y sales y solvatos de los mismos", tal como se utiliza en el presente documento, significa que los compuestos de la invención pueden existir en una forma de sal y solvato o en una mezcla de formas de sales y solvatos. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser sustancialmente puro en una forma concreta de sal o solvato o puede ser una mezcla de dos o más formas de sales o solvatos.

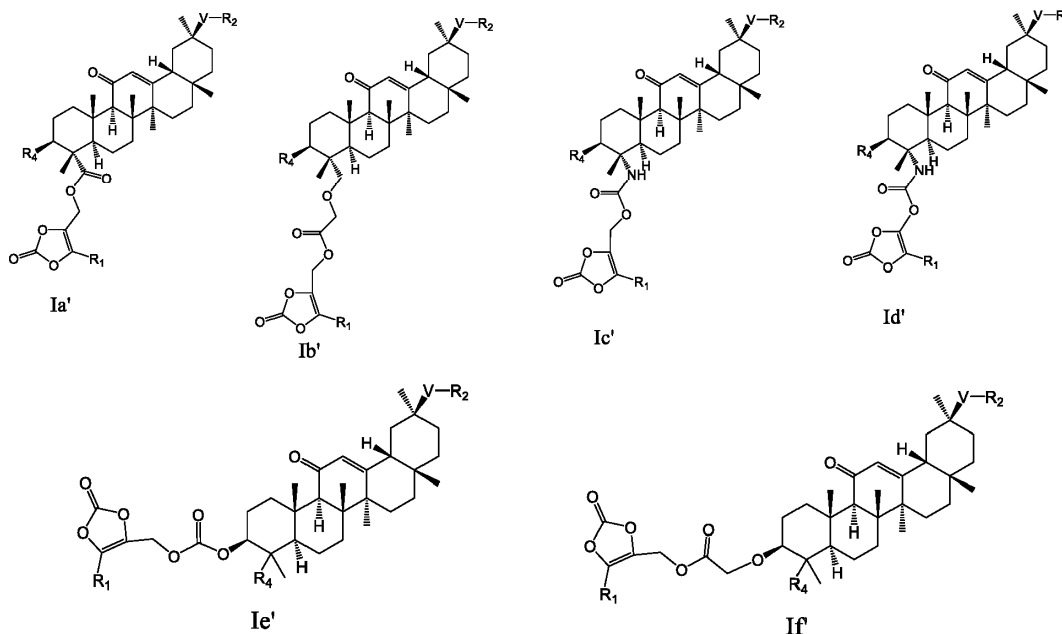
- 5 En realizaciones concretas de la invención, los compuestos de fórmula I tienen las estructuras definidas por las fórmulas Ia-lp:





- 5 en las que X, L, Q, V, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen en el presente documento. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Ia. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Ib. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Ic. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Id. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ie. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula If. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ig.
- 10 En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ih. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ii. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ij. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ik. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Il. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Im. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula In. En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Io.
- 15 En una realización concreta, los compuestos tienen una estructura según la fórmula Ip.

En realizaciones concretas de la invención, los compuestos de fórmula I tienen las estructuras definidas por las fórmulas Ia'-If:



- 5 en las que X, L, V, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definen en el presente documento. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Ib'. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Ic'. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula Id'. En una realización concreta, los compuestos tienen la estructura según la fórmula If.

En una realización, el compuesto de la invención tiene una fórmula cualquiera de la fórmula I.

- 10 En una realización, X es un enlace, -O-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- o -N(R_x)-S(O)_n-; en los que R_x es H, -C(O)O-R₁ o alquilo opcionalmente sustituido con -C(O)O-R₁. En una realización, X es un enlace. En una realización, X es -O-. En una realización, X es -N(R_x)-. En una realización, X es -NH-. En una realización, X es -C(O)N(R_x)-. En una realización, X es -C(O)NH-. En una realización, X es -N(R_x)-C(O)-. En una realización, X es -NH-C(O)-. En una realización, X es -S(O)_n-N(R_x)-. En una realización, X es -S(O)-NH-. En una realización, X es -S(O)₂-NH-. En una realización, X es -N(R_x)-S(O)_n-. En una realización, X es -NH-S(O)-. En una realización, X es -NH-S(O)₂-.

W es O o S. En una realización, W es O. En otra realización, W es S.

Q es un enlace o alqueno. En una realización, Q es un enlace. En una realización, Q es metileno. En una realización, Q es etileno.

- 20 V es -C(O)O-, -C(O)O-(CHRs)-O-C(O)-, -C(O)O-(CHR₅)-O-C(O)-O-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)O-, -NH-C(O)-N(R₅)- o NH-S(O)_n-.

- En una realización, V es -C(O)O-. En una realización, V es -C(O)O- y R₂ es H. En una realización, V es -C(O)O- y R₂ es un grupo profármaco. En una realización, V es -C(O)O- y R₂ es alquilo. En una realización, V es -C(O)O- y R₂ es metilo. En otra realización V es -C(O)O- y R₂ es alquilo opcionalmente sustituido con oxo, aciloxi, alcóxicarbonilo, alcóxiaciloxi, alcóxicarboniloxi, un carbociclo opcionalmente sustituido con alquilo y oxo, y un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo y oxo.

- 25 En una realización, V es -C(O)N(Rs)-. En una realización, V es -C(O)N(Rs)- y tanto R₂ como R₅ son H. En una realización, V es -C(O)N(Rs)- y R₂ y R₅ son independientemente H y alquilo opcionalmente sustituido con OH. En una realización, V es -C(O)N(Rs)- y R₅ es H y R₂ es hidroxietilo.

- 30 En una realización, V es -C(O)N(Rs)O-. En una realización, V es -C(O)N(Rs)O- y R₂ y R₅ son independientemente H o alquilo. En una realización, V es -C(O)N(Rs)O- y R₂ es metilo y R₅ es H.

En una realización, V es -NH-C(O)-N(R₅)- y R₂ y R₅ son independientemente H o alquilo. En una realización, V es -NH-C(O)-N(R₂)- y R₂ es metilo y R₅ es H. En una realización, V es -NH-C(O)-N(Rs)- y tanto R₂ como R₅ son H.

- 35 En una realización, V es NH-S(O)_n-. En una realización, V es NH-S(O)₂-. En una realización, V es NH-S(O)₂- y R₂ es alquilo. En una realización, V es NH-S(O)₂- y R₂ es metilo.

L es un enlace, alquileo en el que uno o más grupos metileno no adyacentes de dicho alquileo están reemplazados por -O-; arilo divalente o heteroarilo divalente; o L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es O, NR_x, S, SO, SO₂ o un heterociclo divalente; en los que dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con OH, -C(O)O-R₁, alquilo o alquilo sustituido con OH o -C(O)O-R₁; y en los que un carbono de dichos grupos alquileo y de R_x opcionalmente forman juntos un heterociclo; siempre que cuando X sea distinto de un enlace, entonces L es distinto de un enlace. En una realización, L es un enlace o alquileo en el que uno o más grupos metileno no adyacentes de dicho alquileo están reemplazados por -O-. En una realización, L es un enlace. En una realización, L es alquileo. En una realización, L es alquileo. En una realización, L es alquileo en el que uno o más grupos metileno no adyacentes de dicho alquileo están reemplazados por -O-. En una realización, L es -[(CH₂)₂-O]₁₋₅-. En una realización, L es -(CH₂)_z-O-. En una realización, L es -[(CH₂)₂-O]₂-. En una realización, L es -[(CH₂)₂-O]₃-. En una realización, L es -[(CH₂)₂-O]₄-. En una realización, L es -[(CH₂)₂-O]₅-.

En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es O, NR_x, S, SO, SO₂ o un heterociclo divalente; en los que dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con OH, -C(O)O-R₁, alquilo o alquilo sustituido con OH o -C(O)O-R₁; y en los que un carbono de dichos grupos alquileo y de R_x opcionalmente forman juntos un heterociclo; siempre que cuando X sea distinto de un enlace, entonces L es distinto de un enlace. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es O. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es NR_x. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es NR_x, en el que un carbono de dichos grupos alquileo y de R_x forman juntos un heterociclo. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es S. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es SO. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es SO₂. En una realización, L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es un heterociclo divalente. En una realización, L es un arilo. En una realización, L es fenilo. En una realización, L es 1,4-fenilo. En una realización, L es heteroarilo. En una realización, L es triazol. En una realización, L es isoxazol.

R₁ es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, amino, oxo, carboxi, aciloxi, alcocixarbonilo, alcocixaciloxi, alcocixarbonilo, aminocarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno y un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, oxo, amino y halógeno; y un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno. En una realización, R₁ es H. En una realización, R₁ es alquilo. En una realización, R₁ es metilo. En una realización, R₁ es etilo. En una realización, R₁ es n-propilo. En una realización, R₁ es i-propilo. En una realización, R₁ es ciclohexilo. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con OH. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con oxo. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con carboxi. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con aciloxi. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con alcocixarbonilo. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con alcocixaciloxi. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con alcocixarbonilo. En una realización, R₁ es alquilo sustituido con aminocarbonilo. En una realización, R₁ es metilo. En una realización, R₁ es propilo. En una realización, R₁ es hidroxietilo.

En una realización, R₂ es H o R₅. En una realización, R₂ es H. En una realización, R₂ es R₅. En una realización, R₂ es metilo. En una realización, R₂ es t-butilo. En una realización, R₂ es benzhidrido. En una realización, R₂ es bencilo.

R₃ está ausente o es alquilo. En una realización, R₃ es metilo. En una realización, R₃ está ausente.

R₄ está ausente, H, OH, =O, -R₆, -O-R₆, -C(O)O-R₆, -O-C(O)-R₆, -O-C(O)-O-R₆, -O-C(O)-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NR₅-C(O)-R₆, -NR₅-C(O)-O-R₆, -NR₅-SO₂-R₆, =N-O-R₅. En una realización, R₄ es H. En una realización, R₄ es OH. En una realización, R₄ es =O. En una realización, R₄ es -O-R₆. En una realización, R₄ es -C(O)O-R₆. En una realización, R₄ es -O-C(O)-R₆. En una realización, R₄ es -O-C(O)-O-R₆. En una realización, R₄ es -O-C(O)-NR₅R₆. En una realización, R₄ es -NR₅R₆. En una realización, R₄ es -NR₅-SO₂-R₆. En una realización, R₄ es =N-O-R₅. En una realización, R₄ es como se define y el carbono del que depende forma parte de un doble enlace. En una realización, R₄ es H y el carbono del que depende no forma parte de un doble enlace. En una realización, R₄ es -R₆.

R₅ es H o alquilo opcionalmente sustituido con un carbociclo o heterociclo en los que dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, oxo y alquilo. En una realización, R₅ es H. En una realización, R₅ es alquilo. En una realización, R₅ es metilo.

R₆ es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, SH, alquiltio, -S(O)-alquilo, -SO₂-alquilo, amino, -NHC(O)-alquilo, oxo, alquilo, carboxilo, acilo, aciloxi, alcoxi, alcocixarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo, o un heterociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo; y en los que uno o más grupos metileno no adyacentes en cada uno de dichos grupos alquilo de R₆ están opcionalmente reemplazados por -O- o -S-.

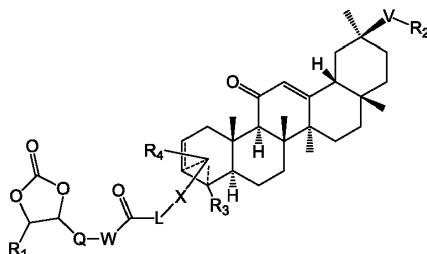
En una realización, R₆ es H. En una realización, R₆ es alquilo. En una realización, R₆ es metilo.

En una realización, R₆ es etilo. En una realización, R₆ es ciclopropilo. En una realización, R₆ es alilo. En una realización, R₆ es vinilo. En una realización, R₆ es OH. En una realización, R₆ es alcocixarbonilo. En una realización, R₆ es metiloxycarbonilo. En una realización, R₆ es etiloxycarbonilo. En una realización, R₆ es amino. En una realización, R₆ es NH₂. En una realización, R₆ es alcoxi. En una realización, R₆ es polialcoxialquilo. En una realización, R₆ es oxo. En una realización, R₆ es alquiltio. En una realización, R₆ es -S-Me. En una realización, R₆ es -S-Et.

En una realización, R_x es H. En una realización, R_x es $-C(O)O-R_1$. En una realización, R_x es alquilo. En una realización, R_x es alquilo opcionalmente sustituido con $-C(O)O-R_1$.

En una realización 'n' es 1. En otra realización, "n" es 2.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula II



5

II

en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , L , X , Q , V y W son como se definen para los compuestos de fórmula I. Además, las realizaciones concretas de la fórmula II son análogas a aquellas realizaciones especificadas en el presente documento para la fórmula I. Por ejemplo, las realizaciones concretas de la fórmula II incluyen compuestos según la fórmula Ia-lp, la-lf, excepto que el anillo de dioxolona está saturado.

10 En una realización, el compuesto de la invención se selecciona del grupo que consiste en:

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (122-3);

15

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (176-2);

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (178-1);

20

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metiltio)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (194-10);

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metilsulfonil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (195-2);

25

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((L-valil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (196-2);

30

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(benzoiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (197-2);

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (198-2);

35

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (203-2);

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (204-2);

40

ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (205-2);

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((etilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (206-2);
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (207-2);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (208-2);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (209-3);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (211-1);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopentanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (212-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-((3-(piperidin-1-il)propanoil)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (215-1);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((isopropoxycarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (216-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (223-1);
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-((2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)metil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (240-8);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (243-1);
- 35 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-hidroxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (244-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-metoxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (245-1);
- 40 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxadodecanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (246-3);
- 45 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (249-5);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (252-2);
- 50 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (253-4);

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (254-3);
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (255-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetoxi)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (256-2);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (258-2);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-ol)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (264-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-ol)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (265-2);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (279-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (280-7);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((metoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (281-3);
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(pentanoiloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (282-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (283-2);
- 35 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((3-morfolinopropanoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (284-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(metilsulfonamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (285-2);
- 40 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((2-morfolinoetil)carbamoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (286-4);
- 45 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metilsulfinil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (289-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((dimetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (290-2);
- 50 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((acetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (291-2);

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico;
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(aliloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (297-5);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (298-2);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (299-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (300-1);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((metoxicarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (301-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (302-3);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (307-2);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-metoxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (308-2);
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (309-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (314-4);
- 35 ácido ((2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (315-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (316-1);
- 40 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (317-6);
- 45 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (318-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (319-1);
- 50 propionato de (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-4-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-11-(metilcarbamoil)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-3-ilo (320-1);

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (321-1);
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (322-6);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (324-3);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (325-1);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (326-1);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (327-8);
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (326-1);
- 35 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (327-8);
- 40 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(1H-pirrol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (328-2);
- 45 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico;
- 50 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (330-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (331-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (332-2);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propionilo)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (333-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (334-8);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (335-1);

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (336-2);
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-(etoxicarbonil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (337-2);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-4-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (338-2);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (341-2);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-amino-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (342-1);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (343-3);
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(alil-(2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (344-1);
- 35 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (345-2);
- 40 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(1-metilciclopropan-1-carboxamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (346-2);
- 45 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (347-4);
- 50 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (348-11);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (349-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (350-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (351-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (352-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (353-1);

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(piperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (356-2);
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (357-7);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (358-7);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (359-1)
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (360-1);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (361-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (362-1);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (363-5);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (363-5);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (364-5);
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (365-8);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((R)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (366-1);
- 35 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-ol)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-(3-((1-PEG_{5K}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4-nitrobencilo) y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (605-2);
- 40 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-[[2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]carbonil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 700-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-[[2-(metilsulfanil)acetil]oxi]-13-oxo-9-[[2-oxo-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 701-1);
- 45 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10R,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptametil-13-oxo-9-[[2-oxo-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-4-il]metoxi]carbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 702-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10R,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-9-[[5-etil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 703-1);
- 50

- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10R,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptametil-9-[[[(5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 704-1);
- 5 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-9-[[[(5-terc-butil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 705-1);
- 10 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-9-[[[(2-oxo-5-propil-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 706-1);
- 15 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-metoxiacetil)oxi]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-9-[[[(2-oxo-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 708-1);
- 20 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-metoxiacetil)oxi]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-[[[(5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 709-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-oxo-2-[[[2-oxo-5-(2,5,8-trioxa-11-tiadodecan-12-il)-2H-1,3-dioxol-4-il]metoxi]etoxi]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 710-1);
- 25 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-[[[5-(hidroximetil)-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il]metoxi]-2-oxoetoxi]-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 711-1);
- ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-{2-[[[5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il]metoxi]-2-oxoetoxi]-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 712-1); y
- 30 ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[4-(etoxicarbonil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-[[[(5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil]-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (comp. 713-1).

Los compuestos de la invención son "fármacos blandos" que, en su forma original, son inhibidores activos de la 11b-HSD2 en el tracto gastrointestinal de un paciente, pero que al entrar en el plasma se convierten enzimáticamente en metabolitos inactivos o menos activos. Este efecto proporciona una inhibición preferente deseada de la HSD2 en el tracto gastrointestinal en relación con la HSD2 en el riñón. Los compuestos de la invención divulgados en el presente documento se probaron en los ensayos descritos en los ejemplos 112 y se comprobó que inhiben la HSD2 midiendo la cantidad de cortisol antes y después de entrar en contacto con lisado celular humano o con un organoide de monocapa de colon derivado de tejido de colon humano. Además, cada uno de los compuestos ensayados resultó ser un inhibidor de la HSD2 más potente que sus metabolitos correspondientes.

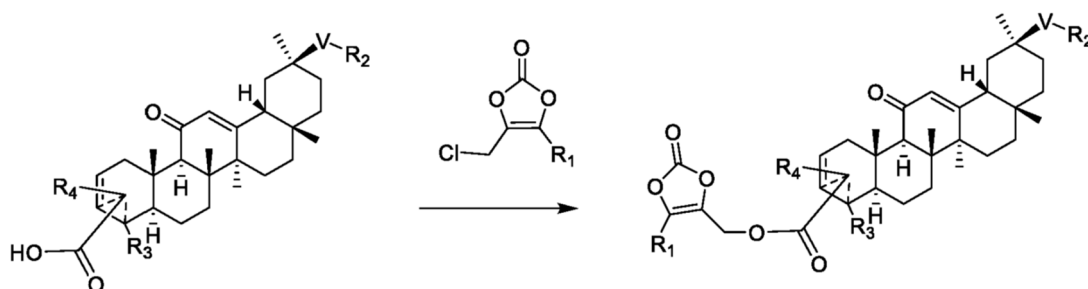
Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos o quirales. Por consiguiente, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. Las síntesis de los compuestos pueden emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida o intermedios. Los compuestos diastereoméricos pueden separarse por procedimientos cromatográficos o de cristalización. Del mismo modo, las mezclas enantioméricas pueden separarse utilizando las mismas técnicas u otras conocidas en la técnica. A menos que se especifique, cada uno de los centros asimétricos puede estar en la configuración R o S y ambas configuraciones están dentro del alcance de la invención.

También se apreciará que ciertos compuestos de fórmula I pueden usarse como intermedios para otros compuestos de fórmula I. Se apreciará además que los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que los compuestos abarquen tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

Los compuestos de la invención se preparan utilizando técnicas sintéticas orgánicas convencionales a partir de materiales de partida y reactivos disponibles en el mercado. Se apreciará que los procedimientos sintéticos empleados en la preparación de los compuestos de la invención dependerán de los sustituyentes concretos presentes en un compuesto y que pueden ser necesarias diversas etapas de protección y desprotección que son habituales en la síntesis orgánica, pero que pueden no estar ilustrados en los siguientes esquemas generales. Los materiales de partida están disponibles, en general, a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse con facilidad utilizando

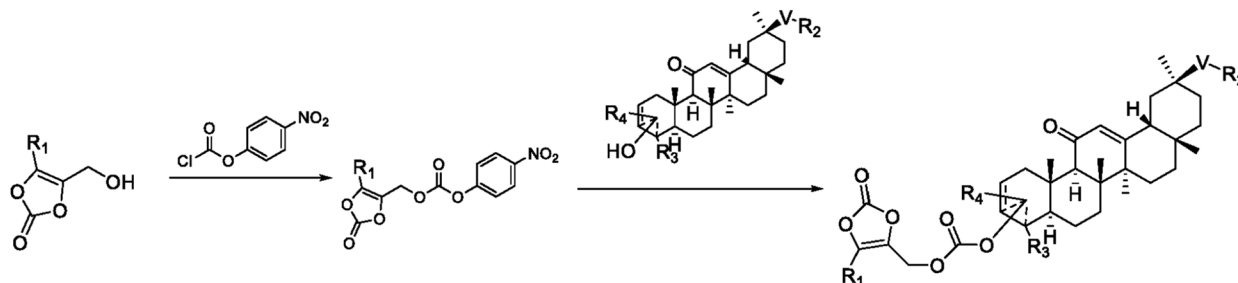
procedimientos bien sabidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden prepararse a partir del ácido glicirretínico mostrado en la figura 3. A título ilustrativo, los esquemas del presente documento muestran procedimientos generales para preparar los compuestos de la invención, así como intermedios clave. Los expertos en la materia apreciarán que pueden utilizarse otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos. Aunque en los siguientes esquemas se representan y analizan materiales de partida y reactivos específicos, pueden utilizarse otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse aún más a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en la materia. Tal como se ilustra en el esquema 1, los compuestos de la invención en los que -Q-W-C(O)-L-X- forman un enlace éster -CH₂-O-C(O)- con la dioxalona pueden prepararse comenzando con un derivado de ácido carboxílico del ácido glicirretínico (ya sea en la posición 3- o 4-) y haciendo que reaccione, por ejemplo, con una dioxalona halogenada.

Esquema 1



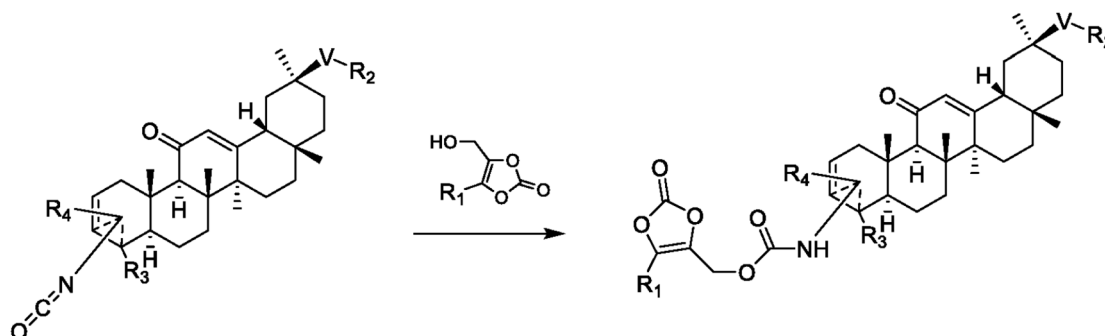
Los compuestos de la invención en los que -Q-W-C(O)-L-X- forman un enlace -CH₂-O-C(O)-O- con la dioxalona pueden ser según el esquema general 2.

Esquema 2



Los compuestos de la invención en los que -Q-W-C(O)-L-X- forman un enlace amida -CH₂-O-C(O)-NH- con la dioxalona pueden prepararse empezando por hacer reaccionar un isocianato en la posición 3 o 4 del sistema de anillos fusionados con una dioxalona hidroxilada como se ilustra en el esquema 3.

Esquema 3



En la preparación de compuestos de la invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad a distancia y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de los

grupos protectores y su uso, véase Greene, T.W., y P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed., Nueva York, Wiley-Interscience, 2006.

Puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (en lo sucesivo, se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas habituales en la técnica. Normalmente, estas separaciones implican la extracción multifásica, la cristalización a partir de un disolvente o una mezcla de disolventes, la destilación, la sublimación o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de procedimientos incluidos, por ejemplo, fase inversa y fase normal; exclusión por tamaño; intercambio iónico; procedimientos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; cromatografía de lecho móvil simulado ("simulated moving bed", SMB) y preparativa en capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía en capa fina a pequeña escala y cromatografía rápida. Un experto en la materia aplicará las técnicas más adecuadas para conseguir la separación deseada.

Las mezclas diastereoméricas y enantioméricas pueden separarse en sus estereoisómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tales como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también pueden separarse utilizando una columna de HPLC quiral.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar dichas composiciones y medicamentos. Generalmente, los compuestos de fórmula I utilizados en los procedimientos de la invención se formulan mezclándolos a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado de pureza deseado con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso concreto y de la concentración del compuesto, pero puede oscilar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una realización adecuada. En una realización, las formulaciones que comprenden compuestos de la invención son estériles. Los compuestos se almacenarán normalmente como una composición sólida, aunque se aceptan formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas.

Las composiciones que comprenden compuestos de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de manera coherente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico de cada paciente, la causa del trastorno, el lugar de administración, el procedimiento de administración, el calendario de administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la conversión de cortisol en cortisona por la HSD2. Dicha cantidad puede ser inferior a la cantidad tóxica para las células normales o para el mamífero en su conjunto.

El compuesto de la invención puede administrarse por cualquier medio adecuado. En una realización concreta, los compuestos se administran por vía oral. En una realización concreta, los compuestos se administran por vía rectal.

Generalmente, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 1000 mg/kg/día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto utilizado de 0,5 a 50 mg/kg/día. Las formas farmacéuticas unitarias orales, tales como comprimidos y cápsulas, pueden contener de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención. En una realización concreta, una cantidad eficaz es la cantidad del compuesto de la invención suficiente para aumentar la secreción colónica de potasio en aproximadamente 15 mmol/día. En una realización concreta, una cantidad eficaz es la cantidad del compuesto de la invención suficiente para aumentar la secreción colónica de potasio en aproximadamente 1 mmol/día. En una realización concreta, una cantidad eficaz es la cantidad del compuesto de la invención suficiente para aumentar la secreción colónica de potasio en aproximadamente 5 mmol/día. En una realización concreta, una cantidad eficaz es la cantidad del compuesto de la invención suficiente para aumentar la secreción colónica de potasio en aproximadamente 10 mmol/día. En una realización concreta, una cantidad eficaz es la cantidad del compuesto de la invención suficiente para aumentar la secreción colónica de potasio en aproximadamente 15 mmol/día. En una realización concreta, una cantidad eficaz es la cantidad del compuesto de la invención suficiente para aumentar la secreción colónica de potasio en aproximadamente 20 mmol/día.

Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma farmacéutica conveniente, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, supositorios, geles, emulsiones, etc. Un ejemplo de una forma farmacéutica oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg o 500 mg del compuesto de la invención mezclado con aproximadamente 90 a 30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5 a 40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona ("PVP") K30 y aproximadamente 1 a 10 mg de estearato de magnesio. Primero se mezclan los ingredientes en polvo y luego

se mezclan con una solución de PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato de magnesio y prensarse en forma de comprimidos utilizando equipos convencionales.

Otra formulación puede prepararse mezclando un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen en detalle, por ejemplo, en Ansel, Howard C., *et al.*, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.*, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Filadelfia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes del procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto descrito en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

En una realización, la formulación libera el compuesto en respuesta al contacto con enzimas colónicas, por ejemplo, enzimas creadas por enterobacterias. Pueden utilizarse ciertos recubrimientos de cápsulas a base de almidón que son resistentes a la digestión en el estómago y el intestino delgado, pero que son degradados por las enzimas microbianas (flora intestinal normal) una vez que la forma farmacéutica llega al colon.

En una realización, el compuesto de la invención es para su uso en un procedimiento por el que se administra por vía oral. En otra realización, el compuesto está formulado para la administración colónica. La administración colónica puede efectuarse en respuesta al momento del pH, los microbios y la presión. En una realización, la formulación libera el compuesto en respuesta al pH colónico. La liberación del compuesto se desencadena por el aumento del pH a medida que la formulación se desplaza por el tracto gastrointestinal. Las formulaciones se basan en polímeros que son insolubles en el pH más bajo del estómago y la parte superior del intestino delgado y son solubles en el pH más elevado que se encuentra en el intestino delgado distal, por ejemplo, polímeros que son derivados del ácido acrílico y la celulosa que soportan un entorno con un pH tan bajo como pH de aproximadamente 1,2. Entre los polímeros entéricos adecuados se incluyen poli(ftalato acetato de vinilo) (PVAP), por ejemplo, Coateric®, trimelitato acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), por ejemplo, HP-50, HP-55, HP-55S, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), por ejemplo, de calidad LF, MF o HF, copolímeros del ácido metacrílico, por ejemplo, Eudragit® L100-55, L30D-55, L-1000, L12.5, S-100, S12.5, FS30D, ftalato acetato de celulosa (CAP), por ejemplo, Aquateric®, y goma laca, por ejemplo, MarCoat® 125 o 125N.

En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un procedimiento de inhibición de la conversión de cortisol en cortisona por HSD2 que comprende poner en contacto la HSD2 con un compuesto de fórmula I. En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para estimular la activación del RM en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para reducir los niveles de potasio en el plasma de un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. En otro aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para estimular la secreción de iones potasio hacia la luz colónica de un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

En un aspecto de la invención, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir la hiperpotasemia en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. La hiperpotasemia se produce con especial frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes. Por consiguiente, en una realización de la invención, los compuestos de la invención se proporcionan para su uso en procedimientos para tratar y/o prevenir la hiperpotasemia en un paciente que padece ERC, hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes. Los pacientes que padecen estas afecciones suelen ser tratados con determinadas clases de medicamentos, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) u otros inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con el fin de regular la presión arterial. Sin embargo, estos medicamentos favorecen la retención de potasio. En consecuencia, se proporciona un procedimiento de tratamiento y/o prevención de la hiperpotasemia en un mamífero que comprende la administración de un compuesto de fórmula I en combinación con un inhibidor del sistema RAAS. En una realización, el inhibidor del RAAS es un inhibidor de la ECA.

Los compuestos descritos en el presente documento y los tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes antihiperpotasémicos que actúan mediante un mecanismo de acción diferente. El compuesto de la invención puede administrarse junto con el otro agente antihiperpotasémico en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede hacerse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o remota en el tiempo.

En una realización, el otro compuesto antihipercalemico es un fijador de iones de potasio, tales como las resinas poliméricas de poli(sulfonato de estireno) ("polystyrene sulfonate", PSS) reticuladas. En una realización, la resina de PSS se reticula con un copolímero de divinilbenceno (DVB). El PSS reticulado con DVB es el agente más utilizado en el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes hospitalizados. El PSS suele suministrarse como sal de sodio o calcio, y en la luz del intestino intercambia iones de sodio o calcio por iones de potasio secretados. La mayor parte de este proceso tiene lugar en el colon, donde se produce la mayor secreción de potasio del intestino. En una realización, la resina de PSS antihipercalemica se describe en el documento WO2016111855.

En una realización, la resina de PSS es una sal de calcio de una resina polimérica PSS reticulada con un copolímero de DVB. En una realización, la resina de PSS está reticulada con un 1,0 % a un 1,9 % de DVB. En una realización, la resina de PSS está reticulada con un 1,6 % a un 1,9 % de DVB. En una realización, la resina de PSS está reticulada con aproximadamente un 1,8 % de DVB.

En una realización, el otro agente antihiperpotasemia es Kayexalate®, Argamate®, Kionex®, Resonium® o RDX7675. En otra realización, el otro agente antihiperpotasemia es un polímero de fluoroacrilato que incorpora un grupo carboxilato fijador de potasio, por ejemplo, patiomer (Veltassa®). En una realización, el otro agente antihiperpotasemia es un silicato de circonio y sodio insoluble y no absorbido que atrapa iones de potasio dentro de su estructura de red cristalina, por ejemplo, ZS-9 (Lokelma®). En una realización, el otro agente antihiperpotasemia es un poli(ácido acrílico) reticulado, por ejemplo, CLP-1001.

En otro aspecto de la invención, se ha descubierto inesperadamente que la inhibición de HSD2 en combinación con la inhibición del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE) aumenta sinérgicamente la excreción de potasio en las heces. El NHE se encuentra en el túbulo proximal de la nefrona del riñón y en la membrana apical de los enterocitos del intestino. La isoforma conocida como NHE3 es la principal responsable de mantener el equilibrio del sodio y también está indirectamente relacionada con el tamponamiento del pH sanguíneo. El antiportador NHE3 importa un ion sodio al citosol de una célula al tiempo que expulsa un ion hidrógeno de la célula hacia la luz intestinal y hacia la luz del túbulo proximal. Tal como se muestra en la figura 1, se ha demostrado que existe un efecto sinérgico en la excreción fecal de potasio cuando se inhiben la HSD2 y el NHE. En consecuencia, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para eliminar potasio del plasma y/o tejido de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de HSD2 o un agonista del RM en combinación con un compuesto que aumenta el volumen de líquidos en el colon. También se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para eliminar potasio del plasma y/o tejido de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de HSD2 o un agonista del RM en combinación con un compuesto que elimina sodio del plasma y/o tejido. También se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para eliminar potasio del plasma y/o tejido de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de HSD2 o un agonista del RM en combinación con un compuesto que estimula las excreciones de sodio hacia el tracto gastrointestinal. En una realización, el compuesto es un laxante que aumenta el líquido en el colon. En una realización, el laxante es bisacodilo. En una realización, el laxante es picosulfato. En una realización, el laxante es MgOH. En una realización, el laxante es MiraLAX® (PEG 3350). En una realización, el laxante es lactulosa. En una realización, el compuesto es un activador de la guanilato ciclasa intestinal. En una realización, el agonista de la guanilato ciclasa es la linaclotida. En una realización, el agonista de la guanilato ciclasa es la plecanatida. En una realización, el compuesto es un activador del canal de cloruro CIC-2 intestinal. En una realización, el activador de los canales de cloruro CIC-2 es la lubiprostona.

También se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para eliminar potasio del plasma y/o tejido de un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de HSD2 o un agonista del RM en combinación con un inhibidor de NHE. En una realización, el inhibidor de HSD2 o el agonista del RM y los compuestos inhibidores de NHE se administran simultáneamente. En una realización, el inhibidor de HSD2 o el agonista de RM y los compuestos inhibidores de NHE se administran secuencialmente. En una realización, el inhibidor de HSD2 o el agonista del RM se administran antes del inhibidor de NHE o agonista del RM. En una realización, el compuesto inhibidor de NHE o agonista del RM se administra antes del inhibidor de HSD2 o agonista del RM. En una realización, el inhibidor de NHE es un inhibidor de NHE3.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de HSD2 y un inhibidor de NHE. En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista del RM y un inhibidor de NHE.

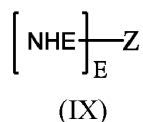
En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la hiperpotasemia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de HSD2 o un agonista del RM en combinación con un inhibidor de NHE. En una realización, el inhibidor de NHE es un inhibidor de NHE3. En una realización, el agonista del RM es la fludrocortisona.

En otro aspecto, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en un procedimiento para tratar la hiperpotasemia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un inhibidor de HSD2 en combinación con un inhibidor de NHE. En una realización, el inhibidor de NHE es un inhibidor de NHE3. En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende un inhibidor de HSD2 y un inhibidor de NHE. En una

realización, la composición es una composición farmacéutica. En una realización está presente una cantidad eficaz del compuesto inhibidor de HSD2 y del compuesto inhibidor de NHE. En una realización, la composición comprende además un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el inhibidor de HSD2 es el ácido glicirretínico o un análogo del mismo. En una realización, el inhibidor de HSD2 es el ácido glicirretínico. En una realización, el inhibidor de HSD2 es la glicirricina. En una realización, el inhibidor de HSD2 es un compuesto según la fórmula I del presente documento. En una realización, el inhibidor de NHE es un inhibidor de NHE3. En una realización el inhibidor de NHE3 es un compuesto descrito en: las patentes de EE.UU. n.^{os} 5 866 610; 6 399 824; 6 911 453; 6 703 405; 6 005 010; 6 736 705; 6 887 870; 6 737 423; 7 326 705; 5 824 691 (WO 94/026709); 6 399 824 (WO02/024637); las publicaciones de patente de EE. UU. n.^{os} 2004/0039001 (WO02/020496); 2005/0020612 (WO03/055490); 2004/0113396 (WO03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414; las publicaciones internacionales n.^{os} WO 01/072742; WO 01/021582 (CA2387529); WO97/024113 (CA02241531) WO2010078449; WO2014029983; WO2014029984 y la patente europea n.º EP0744397 (CA2177007).

En una realización, el inhibidor de NHE es un compuesto que es mínimamente sistémico, es decir, inhibe el NHE en el intestino y está sustancialmente no biodisponible. En una realización, el inhibidor de NHE es un compuesto de fórmula (I) o (IX):

NHE-Z (I)



en la que:

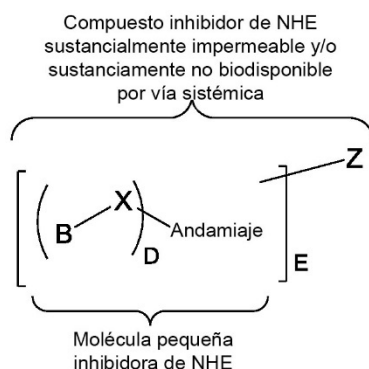
NHE es una molécula pequeña de unión a NHE que comprende (i) un resto que contiene heteroátomos, y (ii) un andamiaje cíclico o heterocíclico o un resto de soporte unido directa o indirectamente al mismo; el resto que contiene heteroátomos se selecciona entre un resto guanidinilo sustituido y un resto heterocíclico sustituido, que opcionalmente puede fusionarse con el resto de andamiaje o de soporte para formar una estructura bicíclica fusionada; y,

Z es un resto que porta al menos un sitio para unirse a la molécula pequeña de unión a NHE, y la molécula NHE-Z resultante posee propiedades fisicoquímicas generales que la hacen sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente; y,

E es un número entero con un valor igual o superior a 1.

En determinadas realizaciones, el número total de enlaces de libre rotación en la molécula NHE-Z es de al menos aproximadamente 10. En determinadas realizaciones, el número total de donantes de enlaces de hidrógeno en la molécula NHE-Z es de al menos aproximadamente 5. En algunas realizaciones, el número total de aceptores de enlaces de hidrógeno en la molécula NHE-Z es de al menos aproximadamente 10. En determinadas realizaciones, el número total de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno en la molécula NHE-Z es de al menos aproximadamente 10. En algunas realizaciones, el log P del compuesto de unión a NHE-Z es de al menos aproximadamente 5. En determinadas realizaciones, el log P del compuesto de unión a NHE-Z es menor que aproximadamente 1, o menor que aproximadamente 0. En determinadas realizaciones, el andamiaje es un resto cíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros. En determinadas realizaciones, el andamiaje es aromático.

En algunas realizaciones, el andamiaje de la molécula pequeña de unión a NHE está unido al resto, Z, y el compuesto tiene la estructura de la fórmula (II):



(II)

en la que:

Z es un núcleo que porta uno o más sitios para la unión a una o más moléculas pequeñas de unión a NHE, y la molécula NHE-Z resultante posee propiedades fisicoquímicas generales que la hacen sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente;

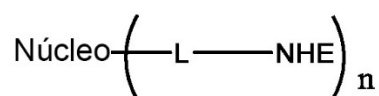
B es el resto que contiene heteroátomos de la molécula pequeña de unión a NHE, y se selecciona entre un resto guanidinilo sustituido y un resto heterocíclico sustituido, que puede fusionarse opcionalmente con el resto de andamiaje para formar una estructura bicíclica fusionada;

El andamiaje es el andamiaje cíclico o heterocíclico o el resto de soporte de la molécula pequeña de unión a NHE, que está unido directa o indirectamente al resto que contiene heteroátomos, B, y que está opcionalmente sustituido con uno o más restos hidrocarbilo o heterohidrocarbilo adicionales;

X es un enlace o un resto espaciador seleccionado del grupo que consiste en restos hidrocarbilo o heterohidrocarbilo sustituidos o no sustituidos, en concreto hidrocarbilo o heterohidrocarbilo C₁₋₇ sustituido o no sustituido, y restos cíclicos o heterocíclicos sustituidos o no sustituidos, saturados o no saturados, que unen B y el andamiaje; y

D y E son números enteros, cada uno de los cuales tiene independientemente un valor igual o superior a 1.

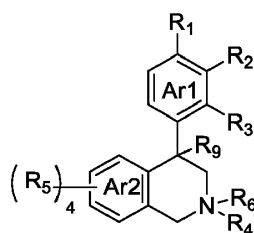
En algunas realizaciones, el compuesto es un oligómero, dendrímero o polímero, y además Z es un resto de núcleo que porta dos o más sitios para la unión a múltiples moléculas pequeñas de unión a NHE, ya sea directa o indirectamente a través de un resto conector, L, y el compuesto tiene la estructura de la fórmula (X):



(X)

en la que L es un enlace o conector que conecta el núcleo a la molécula pequeña de unión a NHE, y n es un número entero de 2 o más, y en el que cada molécula pequeña de unión a NHE puede ser la misma o diferente de las demás.

En algunas realizaciones, la molécula pequeña de unión a NHE tiene la estructura de la fórmula (IV):



(IV)

o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

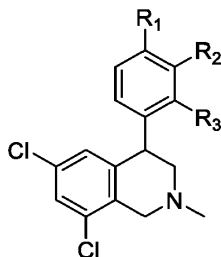
cada R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_9 se selecciona independientemente entre H, halógeno, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$, $-(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$ y $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$, en los que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L;

5 R_4 se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ o un enlace que une la pequeña molécula de unión a NHE con L;

R_6 está ausente o se selecciona entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$; y

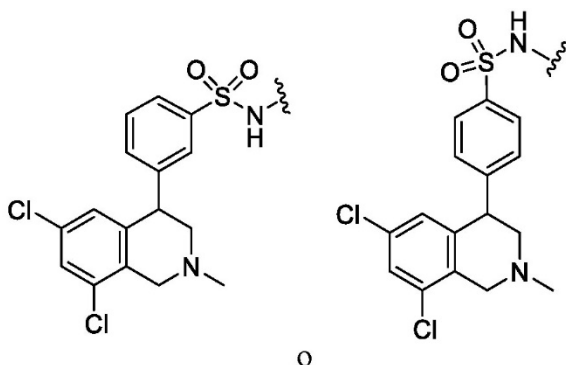
Ar_1 y Ar_2 representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático.

En determinadas realizaciones, la molécula pequeña de unión a NHE tiene la siguiente estructura:



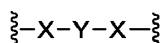
10 o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que cada R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$, $-(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$ y $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$, en los que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L.

15 En algunas realizaciones, la molécula pequeña de unión a NHE tiene una de las siguientes estructuras:



o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En determinadas realizaciones, L es un conector de polialquilenglicol. En determinadas realizaciones, L es un conector de polietilenglicol. En algunas realizaciones, n es 2.

20 En determinadas realizaciones, el núcleo tiene la siguiente estructura:



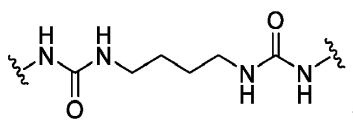
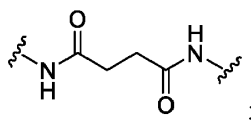
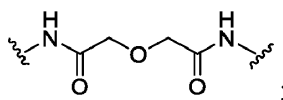
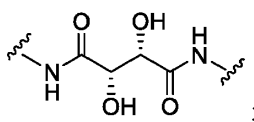
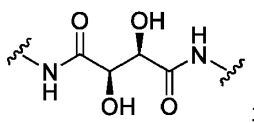
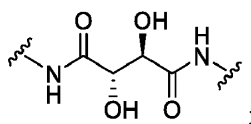
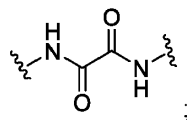
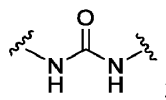
en la que:

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, alquilenos C_{1-6} , $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ y $-\text{NH}\text{SO}_2-$;

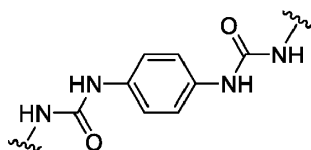
25 Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilenos C_{1-8} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, un conector de polietilenglicol, $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}-$ y $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NY}_1(\text{CH}_2)_{1-6}-$; y

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

30 En algunas realizaciones, el núcleo se selecciona del grupo que consiste en:



y



en las que: L es un enlace o un resto conector; NHE es una molécula pequeña de unión a NHE; y n es un número entero distinto de cero.

En una realización, el inhibidor de NHE es:

N,N',N''-(2,2',2''-nitritotris(etano-2,1-diil))tris(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

N,N'-(1,4-fenilenbis(metileno))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

N,N'-(1,4-fenilenbis(metileno))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

N,N'-(butano-1,4-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

- N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3''''-(butano-1,4-diilbis(azanetriil))tetrakis(propano-3,1-diil))tetrakis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N'-(butano-1,4-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 5 N,N'-(dodecano-1,12-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N',N''-(2,2',2''-nitritotris(etano-2,1-diil))tris(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N',N'',N'''-(3,3',3'',3''''-(butano-1,4-diilbis(azanetriil))tetrakis(propano-3,1-diil))tetrakis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 10 N,N'-(1,4-fenilenbis(metileno))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 15 N1,N8-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)octanodiamida;
- ácido 2-(N-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfónico;
- ácido 2-(N-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfamoilamino)etilfosfónico;
- N,N'-(butano-1,4-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida];
- 20 N,N'-(1,4-fenilenbis(metileno))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida];
- N,N'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida];
- 25 N,N'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida]
- (E)-3-(4-(4-(N-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometileno)-2-metilacrilamida;
- N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosano-1,25-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida];
- 30 N,N'-(13,20 dioxo-3, 6, 9, 24, 27, 30-hexaoxa-12, 21-diazadotricontano-1,32-diil)bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida];
- N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-oxibis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis[(E)-N-(diaminometileno)-3-(3,5-difluoro-4-(4-sulfamoilfenoxi)fenil)-2-metilacrilamida];
- 35 N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(4,4'-oxibis(metileno)bis(1H-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida)
- ácido 1-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-1H-1,2,3-triazol-4, 5-dicarboxílico;
- 40 N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 45 N1,N31-bis(2-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaoxahentriacontano-1,31-diamida;

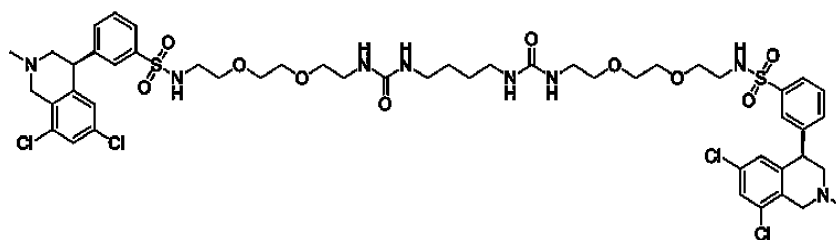
- N1,N31-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaohentriacontano-1,31-diamida;
- N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosano-1,25-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 5 N1,N31-bis(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaohentriacontano-1,31-diamida;
- N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosano-1,25-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 10 N1,N4-bis(20-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 15 N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 3,3'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-oxibis(etano-2,1-diil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-4,2-diil)dianilina;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 20 N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 25 N1,N2-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)oxalamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida;
- 30 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida);
- (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilamino)-3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 35 N1,N2-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)oxalamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)succinamida;
- N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida;
- 40 N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida;
- N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(piridina-2,6-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 45 tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 2,2'-(metilazanodiil)bis(N-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida);
- tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-amino-N1,N3-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isoftalamida;

- 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida);
- bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-bromo-N1,N3-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isoflamida;
- 5 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N1,N3-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2-hidroximalonamida;
- N1,N2-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)oxalamida;
- 10 N1,N4-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida;
- ácido 3,5-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etilcarbamoil)bencenosulfónico;
- N1,N3-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-5-hidroxiisoflamida;
- 15 (2R,3R)-N1,N4-bis(3-((3-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)propil)(metil)amino)propil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida);
- 20 N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,2-dimetilmalonamida;
- N1,N2-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)oxalamida;
- 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)acetamida);
- 25 N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)succinamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)succinamida;
- 30 2,2'-oxibis(N-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)acetamida);
- (S o R)-N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis(3-((S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 35 (S o R)-N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil)bis(oxometilen)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N'-(butano-1,4-diil)bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)acetamido)acetamido)acetamida);
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 40 N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(metileno))bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 45 N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontano-1,32-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(azanediil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

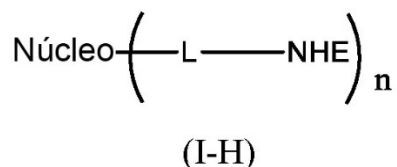
- (2R,3R)-N1,N4-bis(20-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- (E)-3-(4-(4-(N-(20-amino-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)sulfamoil)fenoxi)-3,5-difluorofenil)-N-(diaminometilen)-2-metilacrilamida;
- 5 (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(2-(4-(4-((E)-3-(diaminometilenamino)-2-metil-3-oxoprop-1-enil)-2,6-difluorofenoxi)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 2,2',2"-nitrilotris(N-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)acetamida;
- 10 N-(32-amino-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida;
- N1,N3,N5-tris(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)benceno-1,3,5-tricarboxamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida;
- 15 N1,N31-bis(32-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxadotriacontil)-4,7,10,13,16,19,22,25,28-nonaohentriacontano-1,31-diamida;
- (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 20 N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)benceno-1,3-disulfonamida;
- N4,N4'-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)bifenil-4,4'-disulfonamida;
- 25 ácido (14R,15R)-1-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)-14,15-dihidroxi-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azahexadecan-16-oico;
- (25,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-((R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 30 N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 35 N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((R o S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N3-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)isoftalamida;
- 40 (2R,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- N1,N2-bis(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)ftalamida;
- 45 N1,N4-bis(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etil)tereftalamida;
- N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

- N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida;
- N1,N4-bis(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida;
- 5 N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 10 N,N'-(2,2'-(2,2'-(2,2'-(1,4-fenilenobis(azanodiil)bis(oximetilen)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- N,N'-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 15 fenilenbis(azanodiil)bis(oximetilen)bis(azanodiil)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(oxi)bis(etano-2,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- (2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 20 (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- (2S,3S)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- (2R,3R)-N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-2,3-dihidroxisuccinamida;
- 25 (S o R)-N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontano-1,32-diil)bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- (S o R)-N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(azanedil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(3-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 30 N1,N4-bis(2-(2-(2-(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)tereftalamida;
- N1-(2-(2-(2-(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenilsulfonamido)etoxi)etoxi)etoxi)etil)succinamida;
- N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontano-1,32-diil)bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 35 N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(azanedil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(4-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- (S o R)-N,N'-(13-oxo-3,6,9,17,20,23-hexaoxa-12,14-diazapentacosano-1,25-diil)bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);
- 40 (S o R)-N,N'-(13,20-dioxo-3,6,9,24,27,30-hexaoxa-12,14,19,21-tetraazadotriacontano-1,32-diil)bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida); o bien
- (S o R)-N,N'-(1,1'-(1,4-fenilenbis(azanedil))bis(1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecano-13,1-diil))bis(4-((S o R)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida).

En una realización, el inhibidor de NHE es:

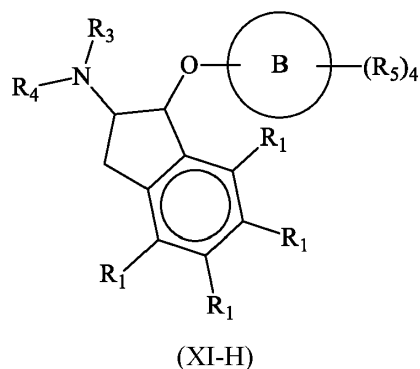


En algunas realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura de fórmula (I-H):



o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 (a) n es un número entero igual o superior a 2;
- (b) El núcleo es una fracción del núcleo con dos o más sitios para la unión a dos o más restos de molécula pequeña de unión a NHE;
- (c) L es un enlace o conector que conecta el resto de núcleo con los dos o más restos de molécula pequeña de unión a NHE; y
- 10 (d) NHE es un resto de molécula pequeña de unión a NHE con la siguiente estructura de fórmula (XI-H):



en la que:

B se selecciona del grupo que consiste en arilo y heterociclilo;

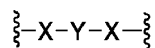
- 15 cada R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido, tioalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_7$ y $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, en los que R_7 , R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que conecta el resto de molécula pequeña de unión a NHE con L;

- 20 R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o

- 25 R_3 y R_4 forman junto con el nitrógeno al que están unidos un heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, n es 2. En determinadas realizaciones, L es un conector de polialquilenglicol. En determinadas realizaciones, L es un conector de polietilenglicol.

- 5 En determinadas realizaciones, el núcleo tiene la siguiente estructura:



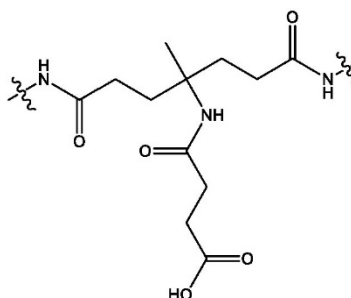
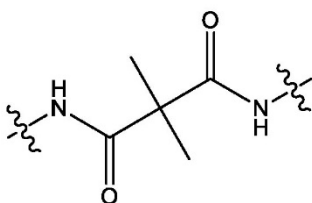
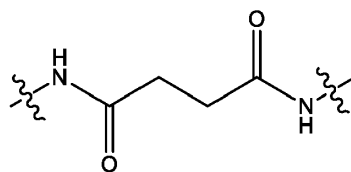
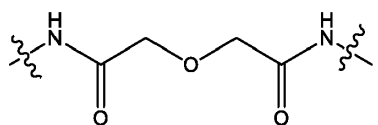
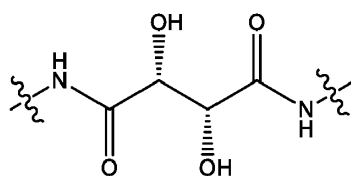
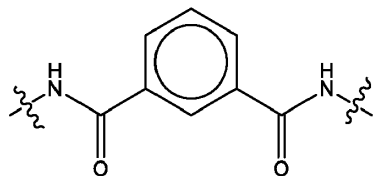
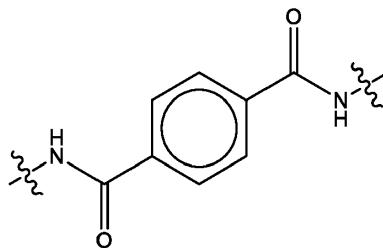
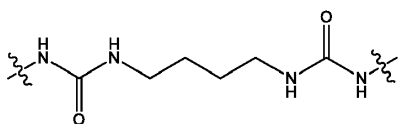
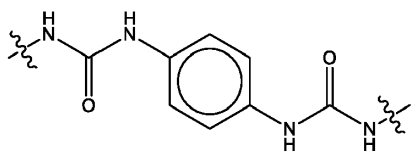
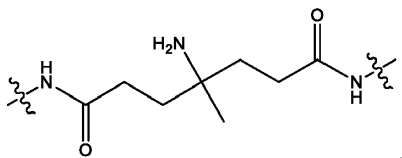
en la que:

X se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, alquilenos C_{1-6} , $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-SO_2NH-$ y $-NHSO_2-$;

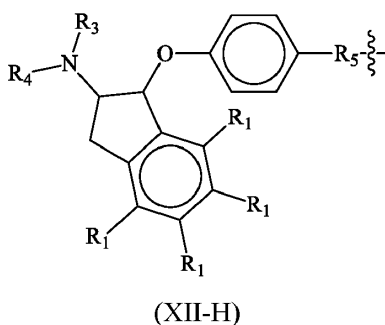
- 10 Y se selecciona del grupo que consiste en un enlace, alquilenos C_{1-8} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, un conector de polietilenglicol, $-(CH_2)_1-6O(CH_2)_1-6-$ y $-(CH_2)_1-6NY_1(CH_2)_1-6-$; y

Y_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 15 En algunas realizaciones, el núcleo se selecciona del grupo que consiste en



En determinadas realizaciones, el resto de molécula pequeña de unión a NHE tiene la siguiente estructura de fórmula (XII-H):

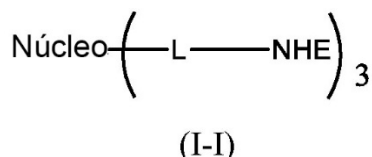


en la que:

- 5 cada R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R_3 y R_4 , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido;
- cada R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; y
- 10 R_5 se selecciona del grupo formado por $-SO_2-NR_7-$ y $-NHC(=O)NH-$, en el que R_7 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

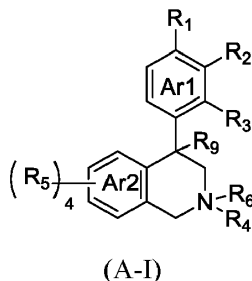
- En algunas realizaciones, R_3 y R_4 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido es pirrolidinilo o piperidinilo. En determinadas realizaciones, el heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido es pirrolidinilo o piperidinilo, cada uno sustituido con al menos un amino o hidroxilo. En algunas realizaciones, R_3 y R_4 son independientemente alquilo C_{1-4} . En determinadas realizaciones, R_3 y R_4 son metilo. En algunas realizaciones, cada R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno o halógeno. En determinadas realizaciones, cada R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, F y Cl.
- 15

En determinadas realizaciones, el compuesto tiene la siguiente estructura de fórmula (I-I):



- 20 o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

(a) NHE es un resto de molécula pequeña de unión a NHE con la siguiente estructura de fórmula (A-I):



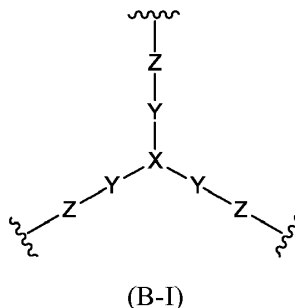
en la que:

- 25 cada R_1 , R_2 , R_3 , R_5 y R_9 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ y $-NR_7SO_2NR_8$, en los que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-alquil-C_{1-6}-OH$ o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L;
- 30 R_4 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_7 o un enlace que une la pequeña molécula de unión a NHE con L;

R_6 está ausente o se selecciona entre H y alquilo C_1-C_7 ; y

Ar_1 y Ar_2 representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

(b) El núcleo es un resto de núcleo con la siguiente estructura de fórmula (B-I):



5 en la que:

X se selecciona entre $C(X_1)$, N y $N(\text{alquilo } C_{1-6})$;

X_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, $-NX_aX_b$, $-NO_2$, $-NX_c-C(=O)-NX_c-X_a$, $-C(=O)NX_c-X_a$, $-NX_c-C(=O)-X_a$, $-NX_c-SO_2-X_a$, $-C(=O)-X_a$ y $-OX_a$,

10 cada X_a y X_b se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

Y es alquileno C_{1-6} ;

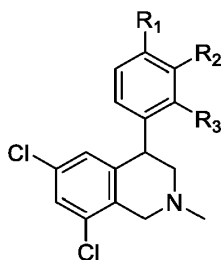
15 Z se selecciona entre $-NZ_a-C(=O)-NZ_a^-$, $-C(=O)NZ_a^-$, $-NZ_a-C(=O)-$ y heteroarilo cuando X es CX_1 ;

Z se selecciona entre $-NZ_a-C(=O)-NZ_a^-$, $-NZ_a-C(=O)-$ y heteroarilo cuando X es N o $N(\text{alquilo } C_{1-6})$;

Y cada X_c y Z_a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

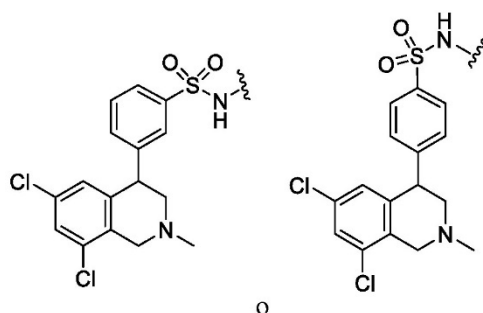
20 (c) L es un enlace o conector que conecta el resto de núcleo con los restos de molécula pequeña de unión a NHE.

En algunas realizaciones, el resto de molécula pequeña de unión a NHE tiene la siguiente estructura:



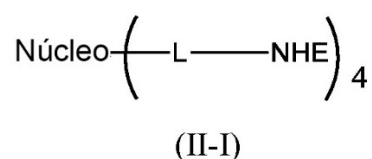
25 en la que: cada R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ y $-NR_7SO_2NR_8$, en los que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-alquil-C_{1-6}-OH$ o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L.

En algunas realizaciones, el resto de molécula pequeña de unión a NHE tiene una de las siguientes estructuras:



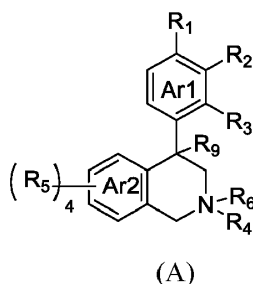
En algunas realizaciones, L es un conector de polialquilenglicol. En determinadas realizaciones, L es un conector de polietilenglicol. En algunas realizaciones, X es C(X₁). En algunas realizaciones, cada X_c es hidrógeno. En determinadas realizaciones, X es N. En determinadas realizaciones, cada Z_a es hidrógeno.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de la fórmula (II):



o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- (a) NHE es un resto de molécula pequeña de unión a NHE con la estructura de la fórmula (A-I):



- 10 en la que:

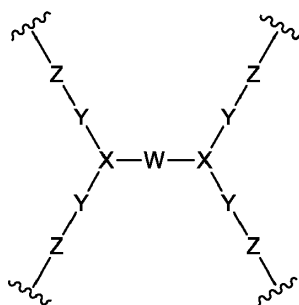
15 cada R₁, R₂, R₃, R₅ y R₉ se seleccionan independientemente entre H, halógeno, -NR₇(CO)R₈, - (CO)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -NR₇SO₂R₈, -NR₇R₈, -OR₇, -SR₇, -O(CO)NR₇R₈, -NR₇(CO)OR₈ y - NR₇SO₂NR₈, en los que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, -alquil-C₁₋₆-OH o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L;

R₄ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₇ o un enlace que une la pequeña molécula de unión a NHE con L;

R₆ está ausente o se selecciona entre H y alquilo C₁₋₇; y

Ar1 y Ar2 representan independientemente un anillo aromático o un anillo heteroaromático;

- 20 (b) El núcleo es un resto de núcleo con la siguiente estructura de fórmula (C-I):



(C-I)

en la que:

W se selecciona entre alquileo, polialquilenglicol, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{alquileo})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{polialquilenglicol})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{alquileo})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{polialquilenglicol})-\text{C}(=\text{O})-$ y cicloalquilo,

X es N;

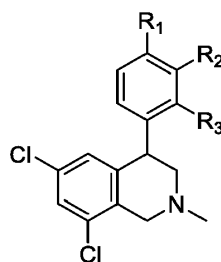
Y es alquileo C_{1-6} ;

Z se selecciona entre $-\text{NZ}_a-\text{C}(=\text{O})-\text{NZ}_a-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NZ}_a-$, $-\text{NZ}_a-\text{C}(=\text{O})-$ y heteroarilo;

cada Z_a se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

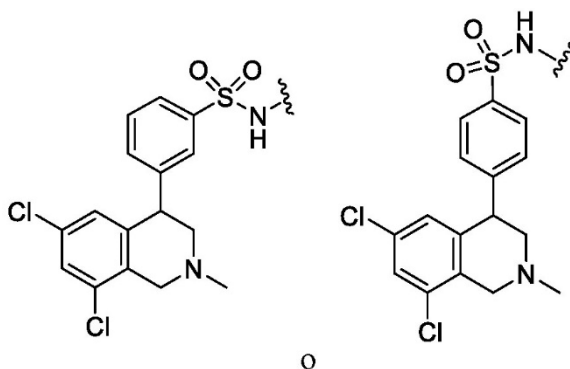
(c) L es un enlace o conector que conecta el resto de núcleo con las moléculas pequeñas de unión a NHE.

En determinadas realizaciones, el resto de molécula pequeña de unión a NHE tiene la siguiente estructura:

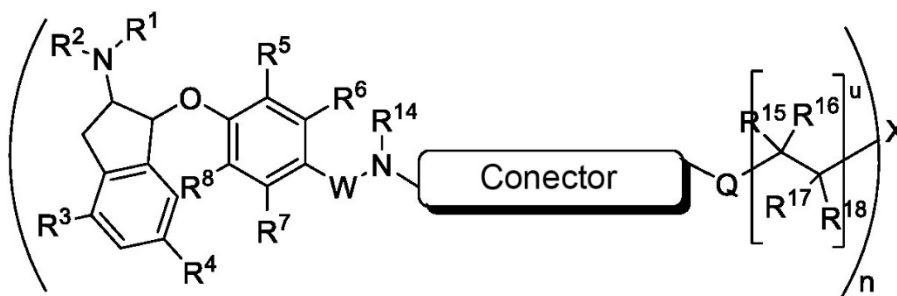


en la que: cada R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{R}_8$, $-(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{OR}_7$, $-\text{SR}_7$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7(\text{CO})\text{OR}_8$ y $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_8$, en los que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , $-\text{alquil}-\text{C}_{1-6}-\text{OH}$ o un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L, siempre que al menos uno sea un enlace que une la molécula pequeña de unión a NHE con L.

En determinadas realizaciones, el resto de molécula pequeña de unión a NHE tiene una de las siguientes estructuras:



En otra realización, el inhibidor de NHE es:



y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros y tautómeros del mismo, en el que:

el conector es $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_t]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z$;

5 W es independientemente, cada vez que aparece, $S(O)_2$, $C(O)$ o $-(CH_2)_m$;

Z es independientemente, cada vez que aparece, un enlace, $C(O)$ o $-C(O)NH-$;

Y es independientemente, cada vez que aparece, O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3), o $-C(O)NH-$;

Q es un enlace, NH, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)N(CH_3)-$ o $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$; m es un número entero de 1 a 2; n es un número entero de 1 a 4;

10 r y p son independientemente, cada vez que aparecen, números enteros de 0 a 8;

s es un número entero de 0 a 4;

t es un número entero de 0 a 4;

u es un número entero de 0 a 2;

15 R^1 y R^2 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O, en los que cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH, CN, $-NO_2$, oxo, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, heterociclo, arilo o heteroarilo; o

20 R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un heterociclilo o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O, en los que el grupo heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, OH, CN, $-NO_2$, oxo, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, heterociclo, arilo o heteroarilo;

25 R^3 y R^4 son independientemente halógeno, OH, CN, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 o $-C(O)NR^9R^{10}$;

30 R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H, halógeno, OH, CN, $-NO_2$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, arilo, heteroarilo que contenga 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

35 R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_8 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, arilo o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O;

X es un enlace, H, N, O, $CR^{11}R^{12}$, CR^{11} , C, $-NHC(O)NH-$ o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{11} y R^{12} son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , OH, NH_2 , CN o NO_2 ;

40 R^{13} es independientemente, cada vez que aparece, un enlace, H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquenilo C_4-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, arilo o heteroarilo, en los que cada cicloalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ;

R^{14} es independientemente, cada vez que aparece, H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ; o

R^6 y R^{14} junto con los átomos a los que están unidos pueden combinarse para formar, independientemente, cada vez que aparecen, un heterociclilo de 5 a 6 miembros, en los que cada cicloalquilo C_3-C_8 o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ; o

5 R^{13} y R^{14} junto con los átomos a los que están unidos pueden combinarse para formar independientemente, cada vez que aparecen, cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo, arilo o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O, en los que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ;

10 R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientemente, cada vez que aparecen, H, OH, NH_2 o alquilo C_1-C_3 , en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ; y

R^{19} es independientemente, cada vez que aparece, H, OH, NH_2 , oxo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 .

En una realización, el inhibidor de NHE3 es un compuesto según la fórmula anterior siempre que:

(1) cuando X es H, n es 1;

15 (2) cuando X es un enlace, O o $CR^{11}R^{12}$, n es 2;

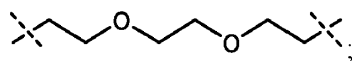
(3) cuando n es 3, X es CR^{11} o N;

(4) cuando n es 4, X es C;

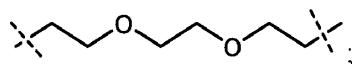
(5) sólo uno de Q o X es $-NHC(O)NH-$ cada vez,

(6) R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, no pueden formar un pirrolidinilo;

20 (7) cuando R^1 y R^2 son metilo, R^3 y R^4 son halógeno, y R^5 y R^8 son H, el conector no es

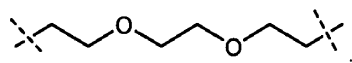


(8) cuando R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un piperidinilo, R^3 y R^4 son halógenos, y R^5 y R^8 son H, el conector no es

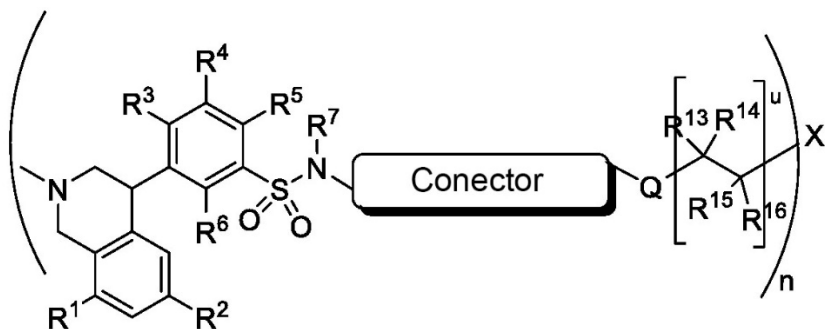


25 o

(9) cuando R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman 3-aminopiperidin-1-ilo, R^3 y R^4 son halógenos, y R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son H, el conector no es



En una realización, el compuesto NHE3 tiene una estructura según la siguiente fórmula:



30 y las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos, hidratos, isómeros y tautómeros del mismo, en la que:

El conector es $-(CHR^8)_p-[Y-(CH_2)_t]_s-Z-R^8-(CH_2)_t-Z-$;

Q es un enlace o -NHC(O)NH-;

Z es independientemente, cada vez que aparece, un enlace, C(O) o -C(O)NH-;

Y es independientemente, cada vez que aparece, O, S, NH, N(alquilo C₁-C₃) o -C(O)NH-;

X es un enlace, N, O, CR¹¹R¹², CR¹¹, C o -NHC(O)NH-;

5 n es un número entero de 2 a 4;

r y p son independientemente, cada vez que aparecen, números enteros de 0 a 8;

s es un número entero de 0 a 4;

t es un número entero de 0 a 4;

u es un número entero de 0 a 2;

10 R¹ y R² son independientemente halógeno, OH, CN, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ o -C(O)NR⁹R¹⁰;

15 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son independientemente H, halógeno, OH, CN, -NO₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₄-C₈, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁹S(O)R⁹;

R⁷ es independientemente, cada vez que aparece, H, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁸ es independientemente, cada vez que aparece, un enlace, H, alquilo C₁-C₆, cicloalqueno C₄-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en los que cada cicloalqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁷; o bien

20 R⁷ y R⁸ junto con los átomos a los que están unidos pueden combinarse para formar independientemente, en cada aparición, heterociclilo o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O, en los que cada heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁷;

25 R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, cicloalqueno C₄-C₈, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo, arilo, o heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S, P y O;

R¹¹ y R¹² son independientemente H, alquilo C₁-C₆, OH, NH₂, CN o NO₂;

R¹³, R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente, cada vez que aparecen, H, OH, NH₂ o alquilo C₁-C₃, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁷; y

30 R¹⁷ es independientemente, cada vez que aparece, H, OH, NH₂, oxo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

En una realización, el compuesto inhibidor de NHE3 tiene una estructura según la fórmula anterior siempre que:

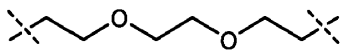
(1) cuando X es un enlace, O o CR¹¹R¹², n es 2;

(2) cuando n es 3, X es CR¹¹ o N;

35 (3) cuando n es 4, X es C;

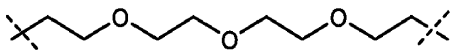
(4) sólo uno de Q o X es -NHC(O)NH- cada vez;

(5) cuando R¹ y R² son cloro, Q es -NHC(O)NH-, y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H, el conector no es



o

40 (6) cuando R¹ y R² son cloro, Q es -NHC(O)NH-, y R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H, el conector no es



En una realización, el compuesto inhibidor de NHE3 tiene una estructura según la siguiente fórmula:

- 5 *N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- 10 *N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- 15 *N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[5-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[5-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- 20 *N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- N,N'*-(10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosano-1,26-diil)bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- 25 *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- 30 *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- 35 *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[5-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- 40 *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[5-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- 45 *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- N,N'*-(3*S*,3'*S*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];

- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- 5 *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- 10 *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[5-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- 15 *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[5-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[5-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-2-metilbencenosulfonamida];
- 20 *N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)-4-fluorobencenosulfonamida];
- 25 *N,N'*-[(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(piperidin-1,4-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-[(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(piperidin-1,4-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- 30 1,1'-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[*N*-[(3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl]formamida];
- 1,1'-[(3*R*,3'*R*)-(7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosano-1,20-diil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[*N*-[(3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl]formamida];
- 1,1'-(5,12-dioxo-4,6,11,13-tetraazahexadecano-1,16-diil)bis[*N*-[(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl]piperidin-4-carboxamida];
- 35 1,1'-(5,12-dioxo-4,6,11,13-tetraazahexadecano-1,16-diil)bis[*N*-[(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl]piperidin-3-carboxamida];
- N*¹,*N*¹⁸-bis[(3-(6,8-dicloro-2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl]-6,13-dioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanodiamida;
- 40 *N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(6,13-dioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanodioil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- N,N'*-[(3*S*,3'*S*)-(6,13-dioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanodioil)bis(pirrolidin-1,3-diil)]bis[3-(6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];
- 45 1-[2-(2-[(1-[(3-[(*S*)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]piperidin-4-il)oxi]etoxi)etil]-3-[4-(3-[2-(2-[(1-[(3-[(*S*)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]piperidin-4-il)oxi]etoxi)etil]ureido)butil]urea;
- 1-(2-(2-(((*R*)-1-((3-((*S*)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etil)-3-(4-(3-(2-(2-(((*R*)-1-((3-((*S*)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)fenil)sulfonyl)pirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etil)ureido)butil]urea;

1-(2-[2-[(S)-1-[(3-[(S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]pirrolidin-3-il]oxi)etoxi]etil)-3-(4-[3-(2-[2-[(S)-1-[(3-[(S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]pirrolidin-3-il]oxi)etoxi]etil)ureido]butil)urea;

3-[(S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]-N-[(3R,28R)-28-[(3-[(S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonamido]-2,29-dimetil-12,19-dioxo-5,8,23,26-tetraoxa-11,13,18,20-tetraazatriacontan-3-il]bencenosulfonamida;

N,N'-(10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecano-1,19-diil)bis[3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida];

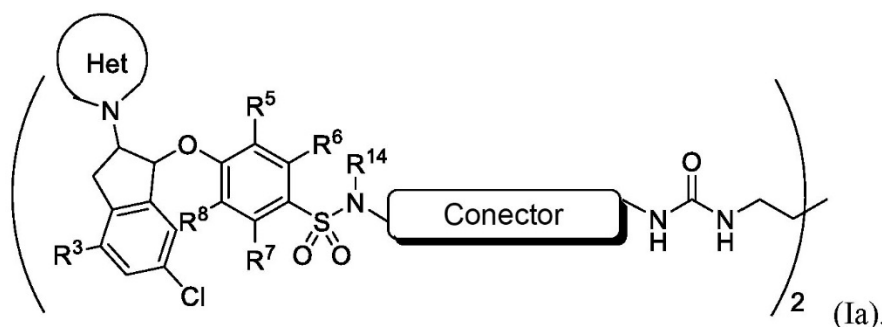
N,N'-[(3S,3'S)-(7-oxo-3,11-dioxa-6,8-diazatridecano-1,13-diil)bis[pirrolidin-1,3-diil)]bis(3-(6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)bencenosulfonamida);

N¹,N¹⁸-bis(1-[(3-[(S)-6,8-dicloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]piperidin-4-il)-6,13-dioxo-5,7,12,14-tetrazaoctadecanodiamida;

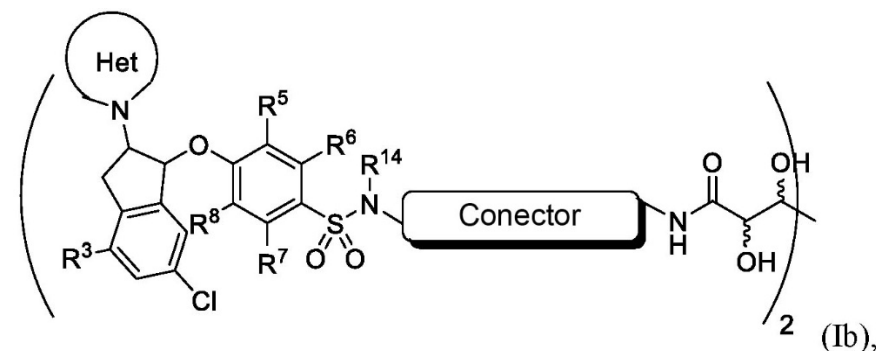
N¹,N¹⁸-bis(1-[(3-[(S)-6-cloro-8-ciano-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]piperidin-4-il)-6,13-dioxo-5,7,12,14-tetrazaoctadecanodiamida; o

N¹,N¹⁸-bis(1-[(3-[(S)-6-cloro-2,8-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]fenil)sulfonyl]piperidin-4-il)-6,13-dioxo-5,7,12,14-tetrazaoctadecanodiamida.

En una realización de la invención, el inhibidor de NHE3 es un compuesto según la fórmula:



En una realización de la invención, el inhibidor de NHE3 es un compuesto según la fórmula:



En una realización, el inhibidor de NHE3 es uno de los siguientes compuestos:

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-3-[4-[(2-[(2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[(2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[(2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

- 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

5 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

10 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

15 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil] urea;

20 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

25 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

30 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

35 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

40 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

45 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

50 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

55 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

60 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

65 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

- 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-3-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 5 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-(dimetilamino)-4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 10 clorhidrato de 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 15 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 20 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 25 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 30 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 35 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 40 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 45 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 50 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

- 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 5 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 10 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 15 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 20 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 25 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 30 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 35 3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 40 3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 45 3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 50 3-[4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-2-il]metil]-1-[4-[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-2-il]metil]carbamoil]amino)butil]urea;

- 3-[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-2-il]metil]-1-[4-([(4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-2-il]metil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 5 3-[(4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-2-il]metil]-1-[4-([(4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-2-il]metil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 10 3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)carbamoil]amino)butil]urea;
- 15 3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)-1-(4-[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)carbamoil]amino)butil]urea;
- 20 3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)carbamoil]amino)butil]urea;
- 25 3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)-1-(4-[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]pirrolidin-1-il]etoxi]etil)carbamoil]amino)butil]urea;
- 30 1-[(1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-3-(4-[(1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)carbamoil]amino)butil]urea;
- 35 (2R,3S,4R,5S)-N1,N6-bis([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiamida;
- 3-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-[4-([(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 40 3-[(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]hexil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1-[4-([(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]hexil]-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 45 (4R,4aS,8S,8aR)-N4,N8-bis([1-(4-[4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenilsulfonamido]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro[1,3]dioxino[5,4-d][1,3]dioxina-4,8-dicarboxamida;
- (4R,4aS,8S,8aR)-N4,N8-bis([1-(6-[4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenilsulfonamido]hexil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil)-2,2,6,6-tetrametil-tetrahidro[1,3]dioxino[5,4-d][1,3]dioxina-4,8-dicarboxamida;
- 50 3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]octil]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]octil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]octil]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]octil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]octil]-1-[4-([(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]octil]carbamoil]amino)butil]urea;

- 3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]octil]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]octil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 5 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 10 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 15 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 1-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-3-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 20 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 1-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-3-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 25 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 30 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 3-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 35 4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-1-[4-[(2-[2-2-[(4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]carbamoil]amino)etoxi)etil]sulfamoil]fenoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;
- 40 4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-1-[4-[(2-[2-2-[(4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[4-(dimetilcarbamoil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]carbamoil]amino)etoxi)etil]sulfamoil]-2-metilfenoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;
- 45 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-metil(propan-2-il)amino]piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(3R)-3-metil(propan-2-il)amino]piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- clorhidrato de 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi)etil]-1-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 50 1-[2-(2-[2-(3-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2,4-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi)etil]-3-[4-[(2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;

- 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 5 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2,5-dimetilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 10 clorhidrato de 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-3-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 15 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-3-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 20 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3,5-difluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3,5-difluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 25 4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[26-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3,5-difluorofenil]sulfonamido)-10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosil]-3,5-difluorobencenosulfonamida;
- 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-5-fluoro-2-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-5-fluoro-2-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-5-fluoro-2-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-5-fluoro-2-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 30 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 35 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-fluoro-5-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]-2-oxopirrolidin-1-il]etoxi]etil)-3-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]-2-oxopirrolidin-1-il]etoxi]etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 40 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]-2-oxopirrolidin-1-il]etoxi]etil)-3-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-metilbenceno)sulfonamido]-2-oxopirrolidin-1-il]etoxi]etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 45 3-[2-(2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 50 3-[2-(2-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonil]pirrolidin-3-il]etoxi]etoxi)etil]carbamoil]amino)butil]urea;
- 3-[2-[2-[(1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonil]piperidin-4-il]etoxi]etoxi)etil]-1-[4-[(2-[2-[(1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-

- 4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonil]piperidin-4-il]oxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 5 clorhidrato de 1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]propoxi]etoxi]etil)-3-(4-[[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]propoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]propoxi]etoxi]etil)-1-(4-[[[(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]propoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 10 diclorhidrato de 3-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]-3-metilbutoxi]etoxi]etil)-1-(4-[[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]-3-metilbutoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 15 3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]-3-metilbutoxi]etoxi]etil)-1-(4-[[[(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]-3-metilbutoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 20 clorhidrato de 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]-2-metilpropoxi]etoxi]etil)-3-[4-[[[(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]benceno)sulfonamido]-2-metilpropoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 25 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-metoxibenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi]etil)-3-[4-[[[(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-metoxibenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 30 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi]etil)-1-[4-[[[(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-metilbenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi]etil)-3-[4-[[[(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-fluorobenceno)sulfonamido]etoxi]etoxi]etil]carbamoil]amino]butil]urea;
- 4-[[[(1S,2S)-2-[(R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-N-[26-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(R)-3-aminopiperidin-1-il]-4,6-dicloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-2-clorofenil]sulfonamido)-10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosil]-2-clorobencenosulfonamida;
- 35 tetra(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-N-[(R)-1-(20-[[[(R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorofenil]sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil]pirrolidin-3-il]-3-fluorobencenosulfonamida;
- 40 tetra(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-N-[(S)-1-(20-[[[(S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorofenil]sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil]pirrolidin-3-il]-3-fluorobencenosulfonamida;
- 45 tetra(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-N-[(S)-1-(20-[[[(S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil]pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- tetra(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-N-[(R)-1-(20-[[[(R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil]pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 50 tetra(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-N-[(R)-1-(20-[[[(R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]-3-fluorofenil]sulfonamida]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil]pirrolidin-3-il]-3-fluorobencenosulfonamida;

- tetra(trifluoroacetato) de 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3-fluorofenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]-3-fluorobencenosulfonamida;
- 5 tetra(trifluoroacetato) de 4-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3-fluorofenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]-3-fluorobencenosulfonamida;
- 10 tetra(trifluoroacetato) de 4-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[(4-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-(dimetilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3-fluorofenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]-3-fluorobencenosulfonamida;
- 15 tetra(trifluoroacetato) de 4-([(1S,2S)-6-cloro-2-[(R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-2-[(R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3-metilfenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]-3-metilbencenosulfonamida;
- 20 tetra(trifluoroacetato) de 4-([(1S,2S)-6-cloro-2-[(R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-2-[(R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3-metilfenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]-3-metilbencenosulfonamida;
- 25 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[1-(18-[4-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]piperidin-1-il]-6,13,18-trioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanoil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
- 30 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-4,11,14-trioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecanoil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 35 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-2,13-dimetil-4,11,14-trioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecanoil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 40 N1,N14-bis(2-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-4,11-dioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecanodiamida;
- N1,N14-bis(2-[(R)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-4,11-dioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecanodiamida;
- 35 N1,N18-bis(1-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonil]piperidin-4-il)-6,13-dioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanodiamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[26-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]-10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosil]bencenosulfonamida;
- 40 -([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(S)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[26-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(S)-3-(dimetilamino)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]-10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosil]bencenosulfonamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[1-(20-[4-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]piperidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil]piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
- 45 N1,N18-bis([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonil]-6,13-dioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanodiamida;
- N-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonil]-1-[16-(4-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonil]carbamoil]piperidin-1-il)-5,12-dioxo-4,6,11,13-tetraazahexadecil]piperidin-4-carboxamida;
- 50 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil)sulfonamido]pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;

- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 5 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 10 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 15 4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 20 4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il]-6-cloro-4-ciano-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 25 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 30 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 35 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(S)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(S)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 40 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 45 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 50 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)-2-oxopiperidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)-2-oxopiperidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[2-(2-[3-[(1r,4r)-4-(3-[2-(2-[2-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)etoxi]etoxi)etil]ureido)ciclohexil]ureido)etoxi]etoxii)etil]bencenosulfonamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-6,13,18-trioxo-5,7,12,14-tetraaaoctadecanoil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)bencenosulfonamida;

- N-(2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil)-4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)bencenosulfonamida;
- N-[1-(4-aminobutanoil)piperidin-4-il]-4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)bencenosulfonamida;
- 5 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-(3-oxo-7,10-dioxa-2,4-diazadodecan-12-il)bencenosulfonamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-(1-[4-(3-metilureido)butanoil]piperidin-4-il)bencenosulfonamida;
- 10 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(2S,3R,4S,SR)-1,3,4,5,6-pentahidroxihexan-2-il]bencenosulfonamida;
- 4-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-pentahidroxihexan-2-il]piperidine-1-carboxamida;
- 15 4-(3-[4-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)-4-oxobutil]ureido)-N-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonil)butanamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)piperidin-1-il]-4-oxobutil]ureido)butanoil]piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
- 20 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)-10-oxo-3,6,14,17-tetraoxa-9,11-diazanonadecil]bencenosulfonamida;
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-amido-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-amido-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)-10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosil]bencenosulfonamida;
- 25 4-([(1S,2S)-4-ciano-6-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4-ciano-6-metil-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)-10,17-dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosil]bencenosulfonamida;
- 1,1'-(butano-1,4-diil)bis[3-(4-[6-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-4-oxobutil]urea];
- 30 1,1'-(butano-1,4-diil)bis[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-4-oxobutil]urea];
- N,N'-(6,14-dioxo-10-oxa-5,7,13,15-tetraazonadecano-1,19-diil)bis[6-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida];
- 35 N,N'-(6,14-dioxo-10-oxa-5,7,13,15-tetraazonadecano-1,19-diil)bis[7-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxamida];
- 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-6,13,18-trioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanoil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 40 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-6,13,18-trioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanoil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;
- 45 4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)piperidin-1-il]-6,13,18-trioxo-5,7,12,14-tetraazaoctadecanoil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;
- N1,N14-bis(2-[(S)-3-([4-([4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-4,11-dioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecanodiamida;

4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[1-(20-[4-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)piperidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)piperidin-4-il]bencenosulfonamida;

5 4-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-7,14-dioxo-3,18-dioxa-6,8,13,15-tetraazaicosil)pirrolidin-3-il]bencenosulfonamida;

N1,N14-bis(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-dicloro-2-[(R)-3-metilpiperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)fenil]sulfonamido)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-4,11-dioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecanodiamida;

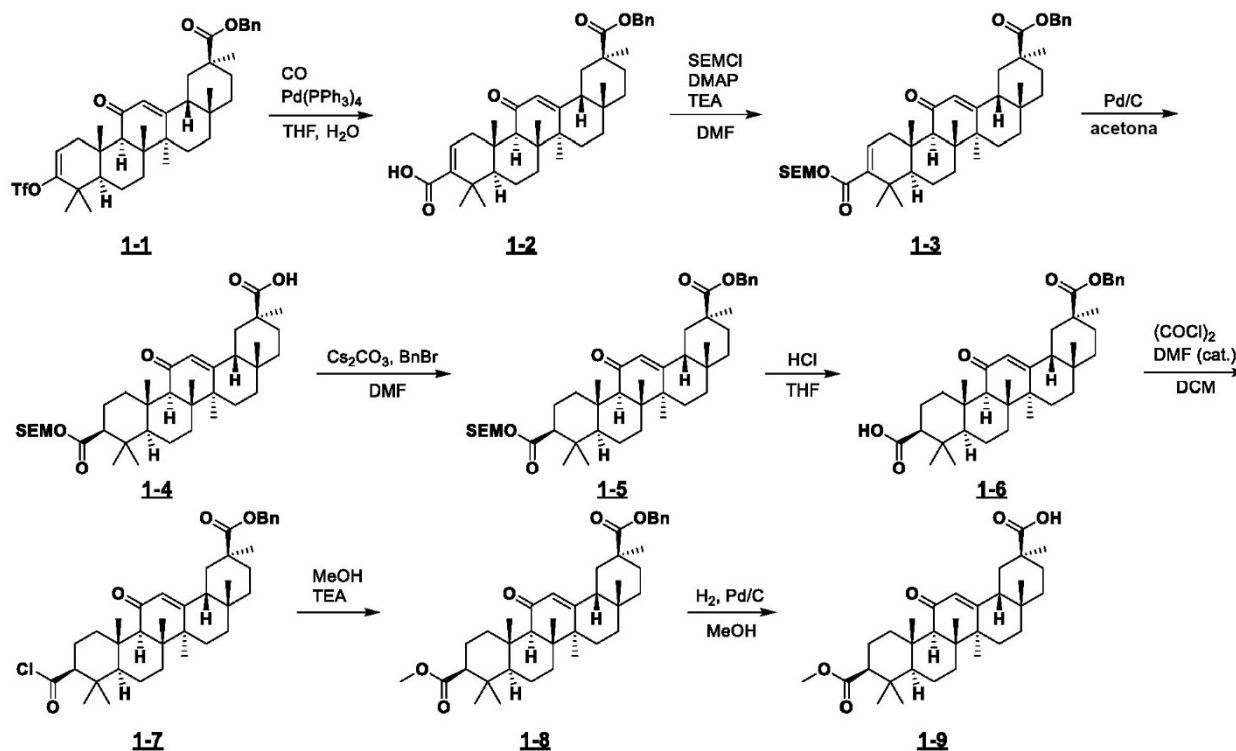
10 1,1'-(butano-1,4-diil)bis(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-1-oxoisindolin-2-il]etoxi)etil]urea); y

1,1'-(butano-1,4-diil)bis(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-cloro-4-ciano-2-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)-1-oxoisindolin-2-il]etoxi)etil]urea).

Ejemplos

15 La invención se comprenderá mejor mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ilustrados puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo adecuadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la materia distintos de los descritos y/o realizando modificaciones habituales de las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica podrán utilizarse para preparar otros compuestos descritos en el presente documento.

Ejemplo 1: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoxicarbonil)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (1-9)



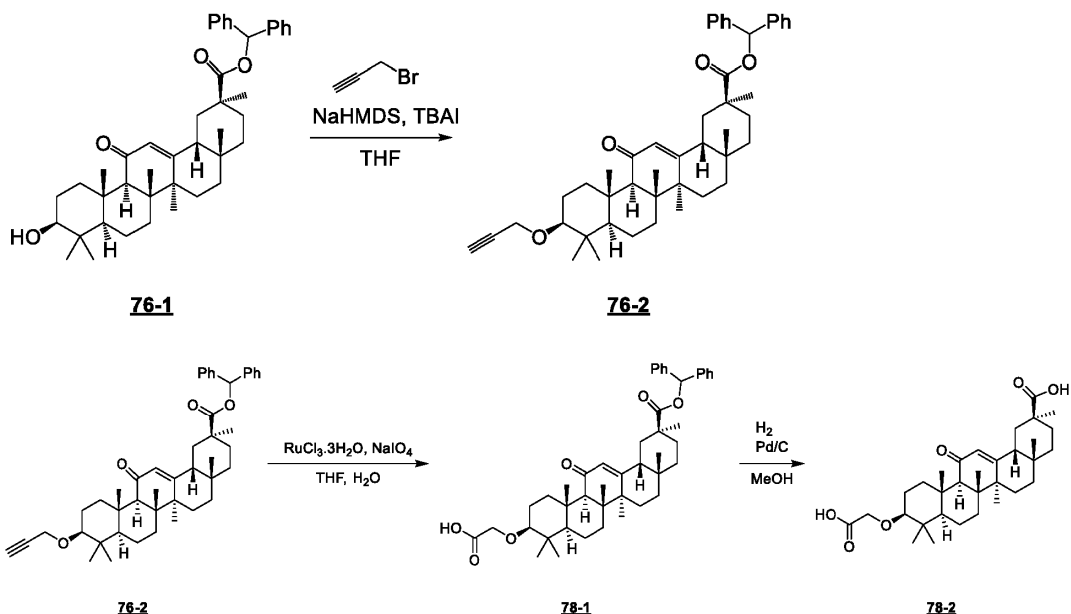
25 Síntesis del ácido (4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benciloxi)carbonil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidropiceno-3-carboxílico (1-2)

En un reactor de tanque a presión de 1 l (1 013 250 Pa = 10 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de CO_2 , se introdujeron (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de bencilo 1-1 (preparado según el procedimiento descrito en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20160151387) (11 g, 15,92 mmol, 1,00 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 g, 3,46 mmol, 0,20 equiv.), THF (250

- ml) y agua (150 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a 50 °C. La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml) y se reunieron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 150 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:10) (20 ml). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa rápida con las siguientes condiciones (CombiFlash-1) - Columna: gel de sílice C₁₈; fase móvil: MeCN:agua = 100:0; detector: UV 254 nm. Se obtuvo 1 l de producto. Se obtuvieron 6,5 g (69,6 %) de 1-2 como un sólido amarillo claro.
- 5 Síntesis de 10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2,10-dicarboxilato de 2-bencilo (1-3) Se añadió gota a gota TEA (3 ml, 5,80 equiv.) con agitación a 0 °C a 1-2 (3 g, 5,11 mmol, 1 equiv.) y DMAP (102,4 mg, 0,84 mmol, 0,10 equiv.) en DMF (30 ml). A continuación, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4,2 ml, 4,8 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se inactivó añadiendo K₂CO₃ ac. (50 ml). La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (250 ml), se lavó con salmuera (3 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10). Se obtuvieron 3,5 g (95,5 %) de 1-3 como un aceite amarillo claro.
- 10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)carbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (1-4) En un reactor de tanque a presión de 300 ml (4 053 000 Pa = 40 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de hidrógeno, se introdujeron 1-3 (6,6 g, 9,20 mmol, 1,00 equiv.), Pd/C (1,32 g, 0,20 equiv.) y acetona (150 ml). La reacción se agitó durante toda la noche a 50 °C y después se concentró al vacío. Se obtuvieron 4,2 g (73 %) de 1-4 como un sólido blanco.
- 20 Síntesis de 10-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,10-dicarboxilato de 2-bencilo (1-5) Se agitaron 1-4 (5,25 g, 8,35 mmol, 1 equiv.), carbonato de cesio (4,1 g, 12,58 mmol, 1,5 equiv.) y bromuro de bencilo (2,86 g, 16,72 mmol, 2 equiv.) en DMF (70 ml) durante 2 h a 60 °C. La reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10). Se obtuvieron 6 g (99 %) de 1-5 como un sólido blanquecino.
- 25 Síntesis del ácido (3S,4aS,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benciloxi)carbonil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-3-carboxílico (1-6)
- 30 Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 30 ml) a 1-5 (5,6 g, 7,79 mmol, 1 equiv.) en THF (40 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a 60 °C. La solución se ajustó a pH = 3 con bicarbonato de sodio acuoso (sat.). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa rápida con las siguientes condiciones (CombiFlash-1) - Columna: gel de sílice C₁₈; fase móvil: MeCN:agua = 100:0; detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 3,1 g (68 %, un 97 % de pureza) de 1-6 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 589,4; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 0,76 (s, 4H), 0,91 (s, 5H), 1,01-1,21 (m, 12H), 1,24-1,49 (m, 9H), 1,56-1,75 (m, 4H), 1,83 (td, *J* = 13,6, 4,6 Hz, 1H), 1,91-2,10 (m, 5H), 2,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H).
- 35 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(clorocarbonil)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (1-7)
- 40 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,144 ml, 1,70 mmol) a 1-6 (0,50 g, 0,85 mmol) y DMF (1 gota) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó hasta la sequedad. El material se utilizó en las etapas siguientes sin purificación.
- 45 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,10-dicarboxilato de 2-bencilo y 10-metilo (1-8)
- Se agitaron 1-7 (200 mg, 0,33 mmol, 1 equiv.) y TEA (0,274 ml, 6 equiv.) en MeOH (20 ml) toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 198 mg (100 %) de 1-8 como un sólido bruto de color amarillo claro.
- 50 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoxycarbonil)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (1-9)
- Se situaron 1-8 (198 mg, 0,33 mmol, 1,00 equiv.) y Pd/C (20 mg) en MeOH (40 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto (200 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XBridge Prep C18 OBD, 190×150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (NH₄HCO₃ 10 mM + NH₄OH al 0,1 %) y CH₃CN (CH₃CN al 50,0 % hasta el 62,0 % en 7 min); detector: UV 254/220 nm. Se obtuvieron 111,8 mg (66 %) de 1-9 como un sólido amarillo claro. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 513,60; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 0,76 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 0,84 (s, 3H), 0,88-0,96 (m, 4H), 0,99-1,08 (m,

4H), 1,18 (s, 3H), 1,19-1,28 (m, 7H), 1,31-1,39 (m, 4H), 1,40-1,48 (m, 4H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 3H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,9 -2,09 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,82 (dt, $J = 10,4, 3,2$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 9,89 (s, 1H).

Ejemplo 2: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(carboximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (78-2)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(prop-2-in-1-ilo)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (76-2) Se agitaron 76-1 (preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 433-454) (1,674 g, 2,63 mmol, 1 equiv.), NaHMDS (2,63 ml, 2 equiv.), 3-bromoprop-1-ino (0,45 ml, 2 equiv.) y yoduro de tetrabutilamonio (486 mg, 1,32 mmol, 0,5 equiv.) en THF (2 ml) toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10). Se obtuvieron 1,395 g (79 %) de 76-2 como un sólido amarillo claro.

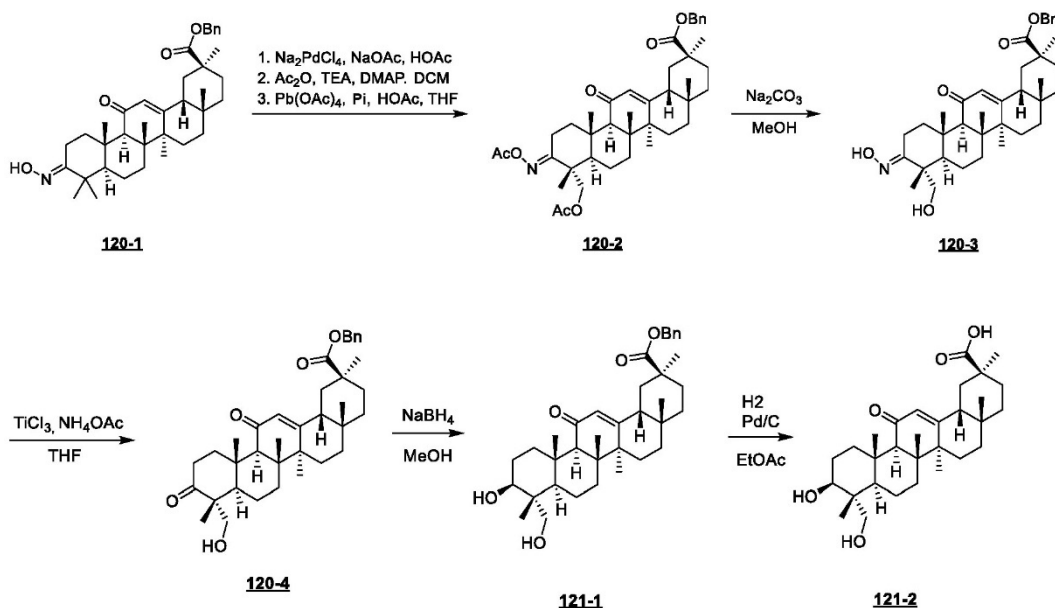
Síntesis del ácido 2-(((3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropicen-3-il)oxi)acético (78-1)

Se agitaron hidrato de cloruro de rutenio(III) (20 mg, 0,10 mmol, 6,8 equiv.), 76-2 (100 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), peryodato de sodio (150 mg, 0,70 mmol, 5 equiv.) en THF (4 ml) y agua (1 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). El extracto se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:5). Se obtuvieron 80 mg (78 %) de 78-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(carboximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (78-2)

Se situaron 78-1 (148 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.) y Pd/C (100 mg) en EtOAc (15 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (101,325 Pa = 1 atm) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (NH_4OH al 0,05 %) y CH_3CN (CH_3CN al 10,0 % hasta el 40,0 % en 8 min); detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 31,1 mg (28 %) de 78-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,40$; RMN de ^1H (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, ppm) δ 0,78-0,88 (m, 7H), 0,94-1,08 (m, 5H), 1,16-1,18 (m, 9H), 1,27 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 1,39-1,51 (m, 8H), 1,56-2,12 (m, 8H), 2,13-2,26 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,76 (dt, $J = 13,5, 3,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 11,7, 4,2$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H).

Ejemplo 3: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (121-2)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR,E)-10-(acetoxiimino)-9-(acetoximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (120-2) Se agitaron 120-1, preparado a partir del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-heptametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (como se describe en Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 433-454) (1,0 g, 1,7 mmol, 1 equiv.), tetracloropaladato(II) de sodio (0,76 g, 2,04 mmol, 1,2 equiv.) y acetato de sodio (0,21 g, 1,36 mmol, 0,8 equiv.) en ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se vertió en hielo y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. Se añadieron DCM (120 ml), anhídrido acético (0,435 g, 3,24 mmol, 1,8 equiv.), TEA (0,364 g, 2,72 mmol, 1,6 equiv.) y DMAP (6 mg, 0,02 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua (1 x 300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Se añadieron piridina (0,6 ml) y THF (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se enfrió hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió lentamente tetraacetato de plomo (4,9 g, 8,5 mmol, 5 equiv.) en ácido acético (100 ml). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (60 mg) en una disolución acuosa 1 N de NaOH (50 ml) y se continuó agitando durante 10 min. La reacción se filtró a través de Celite y se extrajo con DCM (300 ml). El extracto se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 1,03 g (88 %, bruto) de 120-2 como un sólido amarillo claro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR,E)-10-(hidroxiimino)-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (120-3) Se agitaron 120-2 (1,03 g, 1,53 mmol, 1 equiv.) y carbonato de sodio (820 mg, 7,74 mmol, 5 equiv.) en MeOH (120 ml) durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (200 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 1,1 g (bruto) de 120-3 como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (120-4) Se añadió 120-3 (1,1 g, 1,87 mmol, 1 equiv.) en THF (70 ml) gota a gota a acetato de amonio (3,88 g, 27 equiv.) y cloruro de titanio(III) (4 ml) en agua (80 ml). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró parcialmente al vacío. La solución restante se extrajo con DCM (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 190 mg (18 %) de 120-4 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (120-5)

Se situaron 120-4 (100 mg, 0,17 mmol) y Pd/C (20 mg) en EtOAc (15 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (101,325 Pa = 1 atm) y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 mm, 19 x150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (MeCN al 20,0 % hasta el 30,0 % en 10 min); detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 5,3 mg (6 %) de 120-5 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485,30$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, ppm): δ 0,86 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,01-1,09 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,19-1,42 (m, 9H), 1,46-1,73 (m, 8H),

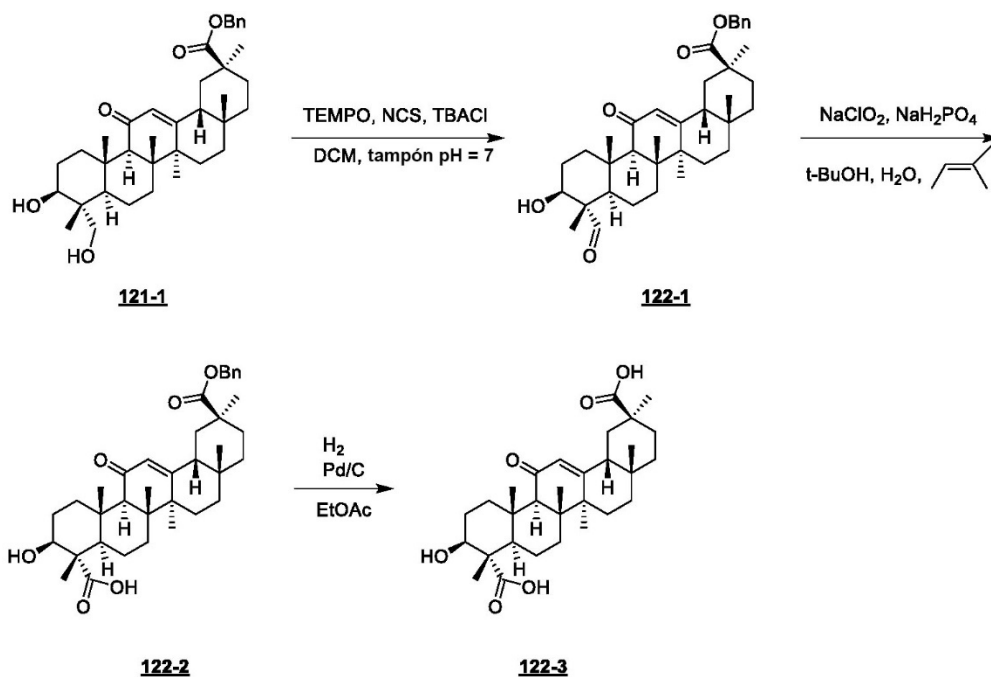
1,80-2,08 (m, 5H), 2,12-2,29 (m, 1H), 2,19-2,48 (m, 2H), 2,48-2,64 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,77-2,98 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,65 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H).

5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (121-1) Se agitaron 120-4 (150 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) y borohidruro de sodio (40 mg, 1,06 mmol, 4 equiv.) en MeOH (20 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo agua (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se obtuvieron 140 mg (93 %) de 121-1 como un sólido blanco.

10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (121-2)

15 Se situaron 121-1 (180 mg, 0,31 mmol) y Pd/C (36 mg) en EtOAc (15 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (101,325 Pa = 1 atm) y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (MeCN al 42,0 % hasta el 57,0 % en 8 min); detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 37,9 mg (25 %) de 121-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487,25$; RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4 , ppm): δ 0,72 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,97-1,12 (m, 2H), 1,14-1,33 (m, 11H), 1,37-1,65 (m, 10H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,73 (dt, $J = 13,5$, 3,6 Hz, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 11,8$, 4,7 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H).

20 Ejemplo 4: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (122-3)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-formil-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (122-1)

25 Se agitaron 121-1 (300 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), tampón fosfato pH = 8,6 (5 ml), TEMPO (240 mg, 1,54 mmol, 3 equiv.), cloruro de tetrabutilamonio (0,36 g, 2,5 equiv.) y N-clorosuccinimida (280 mg, 2,10 mmol, 4 equiv.) en DCM (25 ml) durante la noche a 40 °C. La reacción se extrajo con DCM (200 ml). El extracto se lavó con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se obtuvieron 0,4 g (134 %, bruto) de 122-1 como un semisólido amarillo.

30 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benciloxi)carbonil)-3-hidroxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (122-2)

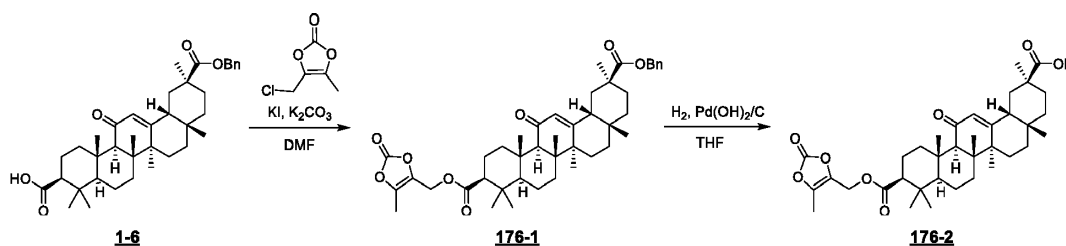
Se agitaron 122-1 (400 mg, 0,70 mmol, 1 equiv.), 2-metilbut-2-eno (2 ml), fosfato de sodio monobásico (0,5 g, 6,00 equiv.) y clorito de sodio (0,38 g, 6,00 equiv.) en agua (6 ml) y t-butanol (12 ml) durante 30 min a -2 °C. La reacción se concentró parcialmente al vacío y el residuo se extrajo con DCM (200 ml). El extracto se lavó con salmuera (1 x 200

ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,758 g (184 %, bruto) de 122-2 como un semisólido amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (122-3)

- 5 Se situaron 122-2 (225 mg, 0,38 mmol) y Pd/C (45 mg) en EtOAc (16 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (101,325 Pa = 1 atm) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (MeCN al 38,0 % hasta el 55,0 % en 8 min); detector: UV 254 nm. Se obtuvieron 18,5 mg (10 %) de 122-3 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501,20$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$, ppm): δ 0,85 (s, 3H), 1,01-1,31 (m, 16H), 1,44 (d, $J = 13,4$ Hz, 7H), 1,54 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,59-1,81 (m, 5H), 1,81-2,01 (m, 3H), 2,10-2,28 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,79 (dt, $J = 13,7, 3,6$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 11,8, 4,7$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 5: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (176-2)



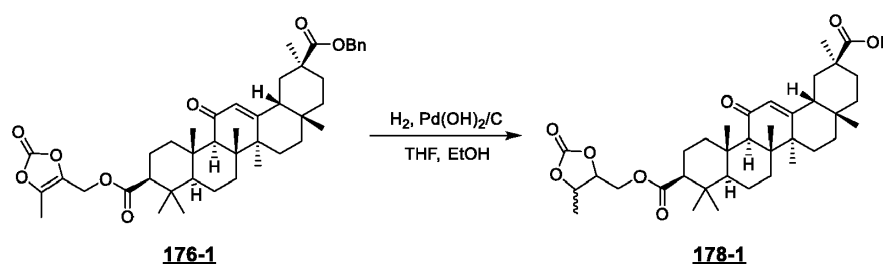
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,10-dicarboxilato de 2-bencilo y 10-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (176-1)

- 20 Se agitaron 1-6 (400 mg, 0,68 mmol, 1 equiv.), yoduro de potasio (56 mg, 0,5 equiv.), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (182 mg, 1,23 mmol, 1,8 equiv.) y carbonato de potasio (282 mg, 2,04 mmol, 3 equiv.) en DMF (2,5 ml) durante 2 h a 60 °C. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:3). Se obtuvieron 460 mg (97 %) de 176-1 como un sólido amarillo claro.

- 25 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (176-2)

- 30 Se situaron 176-1 (70 mg) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (5,6 mg) en THF (5 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (101,325 Pa = 1 atm) y se agitaron durante 13 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B al 68 % hasta el 77 % en 10 min); detector: UV. Se obtuvieron 13,2 mg (21,64 %) de 176-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 611,45$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 0,88 (d, $J = 13,9$ Hz, 6H), 0,90-0,93 (m, 1H), 0,95-1,09 (m, 5H), 1,10-1,24 (m, 9H), 1,25-1,30 (m, 1H), 1,31-1,55 (m, 9H), 1,63-1,80 (m, 3H), 1,81-2,06 (m, 4H), 2,09-2,22 (m, 5H), 2,29 (dd, $J = 13,2, 3,2$ Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,76 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,89-4,99 (m, 2H), 5,57 (s, 1H).

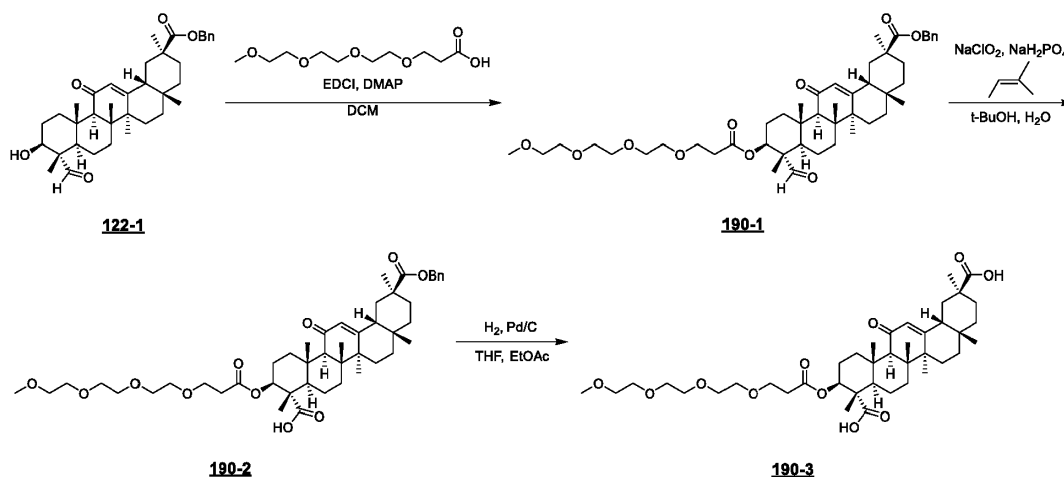
- 35 Ejemplo 6: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aS,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (178-1)



- 40 Se agitaron 176-1 (110 mg) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (11 mg) en THF (10 ml) y EtOH (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones:

Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B del 5 % hasta el 84 % en 1 min, hasta el 93 % en 7 min); detector: UV. Se obtuvieron 26,4 mg de 178-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 613,40$; RMN de ^1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 0,83 (s, 3H), 0,85-0,91 (m, 4H), 0,97-1,09 (m, 5H), 1,13-1,16 (m, 3H), 1,18-1,19 (m, 5H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,38-1,58 (m, 12H), 1,63-1,78 (m, 3H), 1,79-2,08 (m, 4H), 2,16 (qd, $J = 12,8, 4,4$ Hz, 2H), 2,28 (dt, $J = 13,2, 4,4$ Hz, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,77 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,19-4,32 (m, 1H), 4,36-4,50 (m, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 5,00-5,09 (m, 1H), 5,57 (s, 1H).

Ejemplo 7: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (190-3)



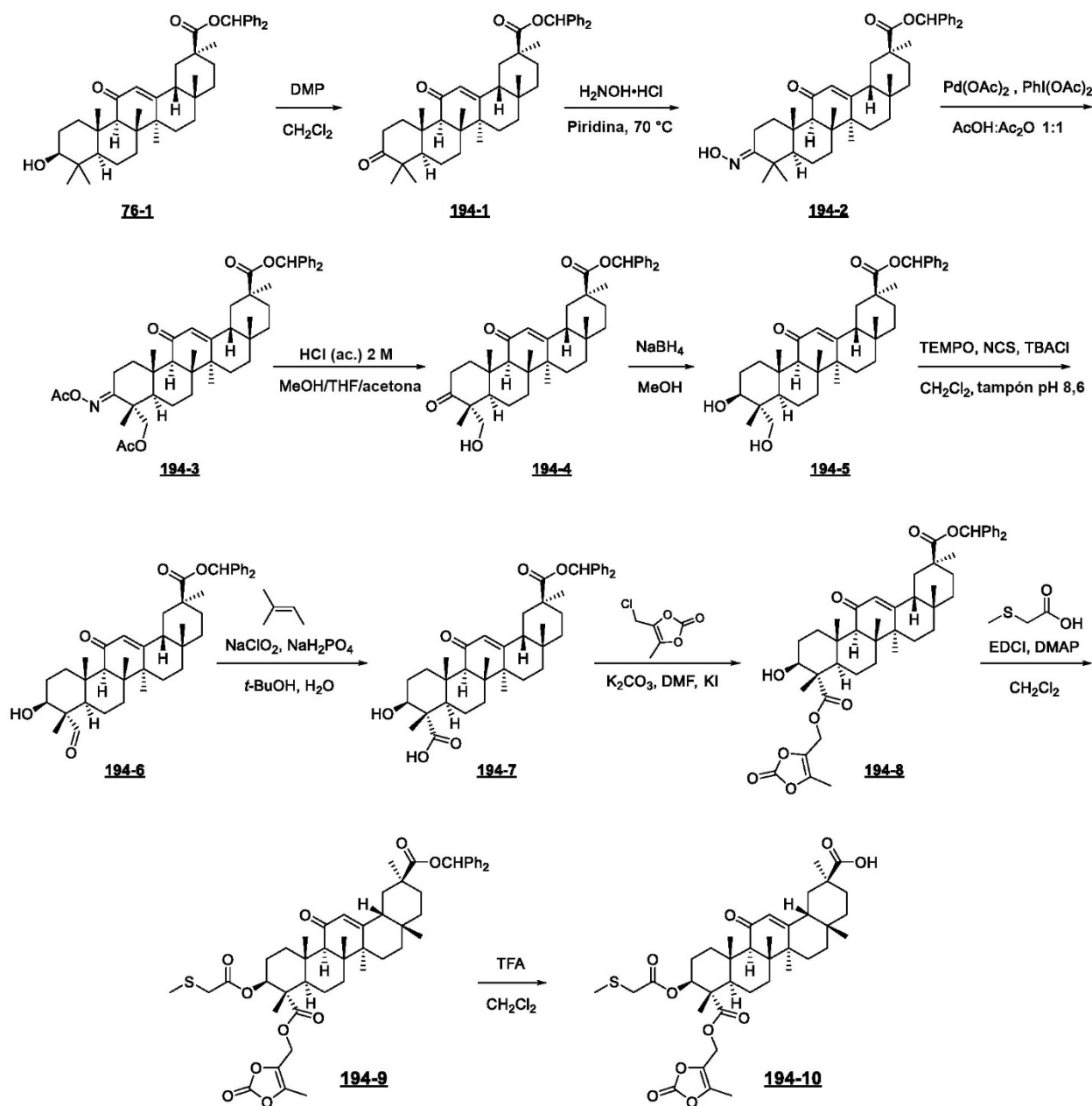
Síntesis de 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oato de (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benciloxi)carbonil)-4-formil-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-3-ilo (190-1)

Se añadió EDCI (250 mg, 1,30 mmol, 2,5 equiv.) a 122-1 (300 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oico (370 mg, 1,57 mmol, 3 equiv.) y DMAP (130 mg, 1,06 mmol, 2 equiv.) en DCM (20 ml). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (2:1). Se obtuvieron 0,2 g (48 %) de 190-1 como un semisólido amarillo.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-3-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxil)oxi)-11-((benciloxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (190-2)

Se agitaron 190-1 (200 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.), 2-metilprop-1-eno (2 ml), dihidrógenofosfato de sodio (0,18 g, 6,00 equiv.) y clorito de sodio (0,14 g, 6,00 equiv.) en t-butanol (9 ml) y agua (3 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Se obtuvieron 0,2 g (98 %) de 190-2 como un sólido amarillo.

Ejemplo 8: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metiltio)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (194-10)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrilo (194-1)

5 En un matraz de fondo redondo de 2 l se introdujeron 76-1 (preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 433-454) (105 g, 165 mmol, 1 equiv.), CH_2Cl_2 (800 ml) y peryodinato de Dess-Martin (139,8 g, 330 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo 300 ml de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se lavó con 3×1 l de H_2O . La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó de éter de petróleo y CH_2Cl_2 para proporcionar 194-1 (100 g, 96 %) como un sólido blanco.

10 Síntesis del (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR,E)-10-(hidroxiimino)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrilo (194-2)

15 En un matraz de fondo redondo de 2 l se introdujeron 194-1 (59,5 g, 93,7 mmol, 1 equiv.), piridina (1 l) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (23,2 g, 335 mmol, 3,6 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 70°C . La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con 2 l de CH_2Cl_2 y se lavó con 4×1 l de HCl 3 N y 1 l de salmuera. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se recrystalizó de CH_2Cl_2 /éter de petróleo para obtener 194-2 (55,1 g, 90 %) como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 650,15$; RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ 7,58-7,21 (m, 10H), 6,96 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,32

(s, 1H), 3,09 (ddd, $J = 15,5, 5,1, 3,6$ Hz, 1H), 2,90 (ddd, $J = 13,3, 5,7, 3,6$ Hz, 1H), 2,41-2,21 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,65 (q, $J = 18,6, 16,7$ Hz, 3H), 1,56 1,25 (m, 11H), 1,24-0,92 (m, 16H), 0,70 (s, 3H).

5 Síntesis del (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR,E)-10-(acetoxiimino)-9-(acetoximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (194-3) En un matraz de fondo redondo de 2 l se introdujeron 194-2 (53,4 g, 82,2 mmol, 1 equiv.), AcOH (400 ml), Ac₂O (400 ml), Pd(OAc)₂ (3,3 g, 14,8 mmol, 0,18 equiv.) y PhI(OAc)₂ (31,8 g, 98,6 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0 al 40 % en éter de petróleo, para obtener 194-3 (31,3 g, 51 %) como un sólido amarillo claro (mezcla de isómeros, acetatos C-23:C-24 aproximadamente 6:1).

15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (194-4) En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se introdujeron difenilmetilo 194-3 (15 g, 20 mmol), THF (90 ml), MeOH (90 ml), acetona (90 ml) y HCl 2 N (90 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 300 ml de NaHCO₃ saturado y 2 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El sólido se secó en una estufa a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/acetato de etilo (4:1) para proporcionar 9 g (69 %) de 194-4 como un sólido amarillo (isómero único C-23 OH).

20 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (194-5) A una suspensión agitada de 194-4 (10 g, 15,4 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió NaBH₄ (0,6 g, 17 mmol, 1,1 equiv.) en porciones a -10 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada, la reacción se extinguió con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo (del 0 % al 60 % en 30 min) en éter de petróleo para proporcionar 8,4 g (84 %) de 194-5 como una espuma blanca (isómero C-3-beta único).

30 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-formil-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (194-6) En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 194-5 (4 g, 6,13 mmol), CH₂Cl₂ (40 ml), tampón de pH 8,6 (20 ml), TEMPO (2,87 g, 18,4 mmol, 3 equiv.), TBACl (4,26 g) y NCS (3,2 g, 24 mmol, 3,9 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con 3 x 50 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 2 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo (del 0 al 60 %) en éter de petróleo para proporcionar 3,8 g (95 %) de 194-6 como un sólido blanco.

35 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,1S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-3-hidroxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (194-7)

40 A una solución agitada de 194-6 (4 g, 6,2 mmol) y 2-metilbut-2-eno (6,6 ml) en agua (8,9 ml) y t-BuOH (26,6 ml) se le añadió NaH₂PO₄ (4,4 g, 36,87 mmol, 6 equiv.) a 0 °C. A la mezcla anterior se le añadió NaClO₂ (3,3 g, 37 mmol, 6 equiv.) en porciones a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4 g de 194-7 bruto como un sólido amarillo claro, que se utilizó en la etapa siguiente directamente sin más purificación.

45 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-3-hidroxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (194-8)

50 Se agitó durante 2 h a 60 °C una solución de 194-7 (6,0 g, 9 mmol), K₂CO₃ (3,7 g, 27 mmol, 3 equiv.) y KI (0,75 g, 4,5 mmol, 0,5 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 2:1 para obtener 194-8 (6,0 g,

55 86 %) como un sólido amarillo claro. MS (ES, m/z): [M+1]⁺ = 779,00; RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,50-7,29 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,04 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03 (dd, $J = 9,9, 6,5$ Hz, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 19,4$ Hz, 2H), 2,79 (s, 4H), 2,40 (s, 1H), 2,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 2,14-1,93 (m, 4H), 1,70 (dddd, $J = 37,5, 31,0, 16,9, 7,4$ Hz, 8H), 1,48 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,41-1,32 (m, 6H), 1,27 (dd, $J = 14,6, 3,4$ Hz, 1H), 1,24-1,10 (m, 11H), 1,08 (s, 3H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 0,67 (s, 3H).

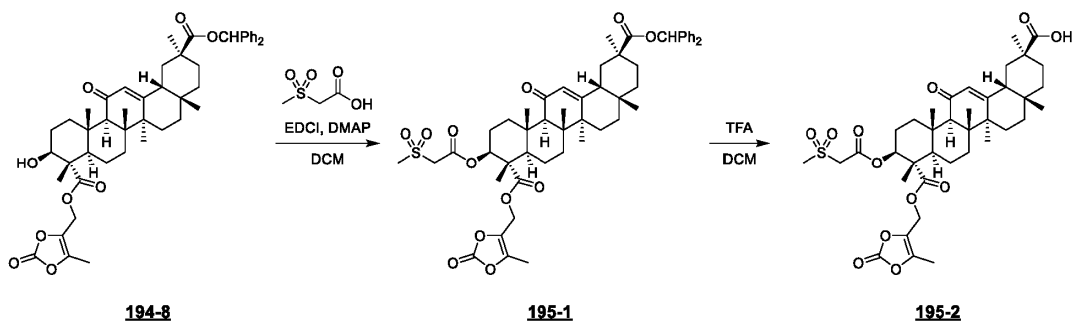
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(2-(metiltio)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (194-9)

- 5 Se añadió EDCI (250 mg, 1,30 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (200 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.), ácido 2-(metilsulfanil)acético (270 mg, 2,54 mmol, 10 equiv.) y DMAP (120 mg, 0,98 mmol, 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc:éter de petróleo 1:1 para proporcionar 240 mg (cuant.) de 194-9 como un sólido amarillo claro.

10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metiltio)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (194-10)

- 15 Se agitaron 194-9 (130 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,2 ml) en CH₂Cl₂ (2 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B al 65 % hasta el 75 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 24,8 mg (24 %) de 194-10 como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 701,10; RMN de ¹H (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 5,62 (s, 1H), 5,22 (dd, *J* = 11,3, 5,3 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 8H), 2,04-1,62 (m, 9H), 1,45 (d, *J* = 13,6 Hz, 7H), 1,35-1,12 (m, 14H), 1,02 (dd, *J* = 29,5, 10,7 Hz, 2H), 0,85 (s, 3H).

20 Ejemplo 9: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metilsulfonil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (195-2)



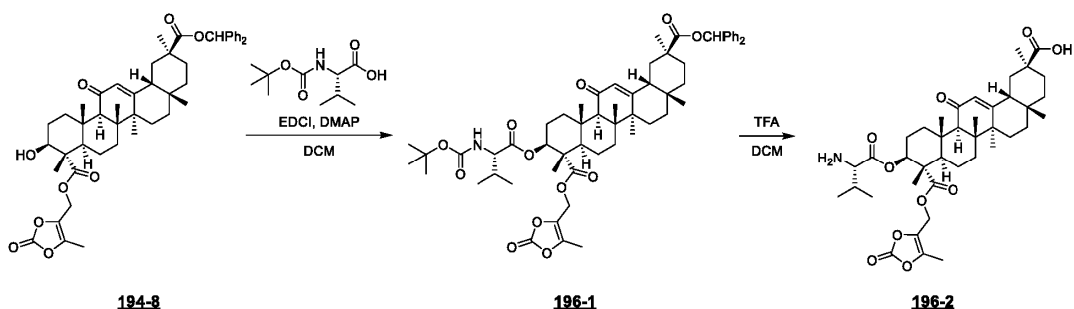
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(2-(metilsulfonil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (195-1)

- 25 Se añadió EDCI (175 mg, 0,91 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (140 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), ácido 2-metanosulfonilacético (248 mg, 1,80 mmol, 10 equiv.) y DMAP (84 mg, 0,69 mmol, 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/1). Se obtuvieron 160 mg (99 %) de 195-1 como un sólido amarillo claro.

30 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metilsulfonil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (195-2)

- 35 Una mezcla de 195-1 (100 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,1 ml, 0,01 equiv.) en DCM se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B al 50 % hasta el 63 % en 13 min); detector: UV. Se obtuvo 195-2 (35,1 mg, 43,06 %) como un sólido amarillo claro. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 732,95; RMN de ¹H (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 5,63 (s, 1H), 5,39-5,26 (m, 1H), 5,05 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,14 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,87 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,21 (s, 5H), 1,85 (s, 6H), 1,77 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 1,70 (d, *J* = 16,6 Hz, 2H), 1,46 (d, *J* = 13,0 Hz, 7H), 1,30 (s, 4H), 1,25-1,13 (m, 10H), 1,00 (s, 1H), 0,86 (s, 3H).

40 Ejemplo 10: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((L-valil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (196-2)

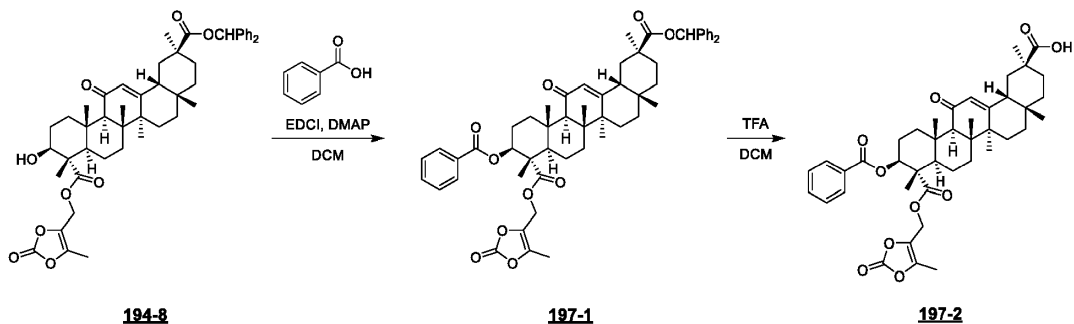


Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((terc-butoxicarbonil)-L-valil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (196-1)

- 5 Se añadió EDCI (172,3 mg, 0,90 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (140 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), ácido (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonyl]amino]-3-metilbutanoico (195,2 mg, 0,90 mmol, 5 equiv.) y DMAP (87,8 mg, 0,72 mmol, 4 equiv.) en DCM. La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 1:1) para obtener 196-1 (170 mg, 96,70 %) como un sólido amarillo claro.
- 10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((L-valil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonyl)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (196-2)

Se agitaron 196-1 (170 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,15 ml, 2,02 mmol, 12 equiv.) en DCM durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: MeCN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: B del 37 % a B al 65 % en 8 min; detector UV 254 nm para obtener 196-2 (51,5 mg, 41,63 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 712,45; RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 5,63 (s, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,21 (s, 4H), 1,98 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,87 (d, *J* = 9,7 Hz, 4H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,44 (d, *J* = 16,3 Hz, 6H), 1,25 (d, *J* = 31,4 Hz, 7H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (s, 1H), 1,03 (dd, *J* = 7,0, 2,9 Hz, 5H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 12: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(benzoiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonyl)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (197-2)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(benzoiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (197-1)

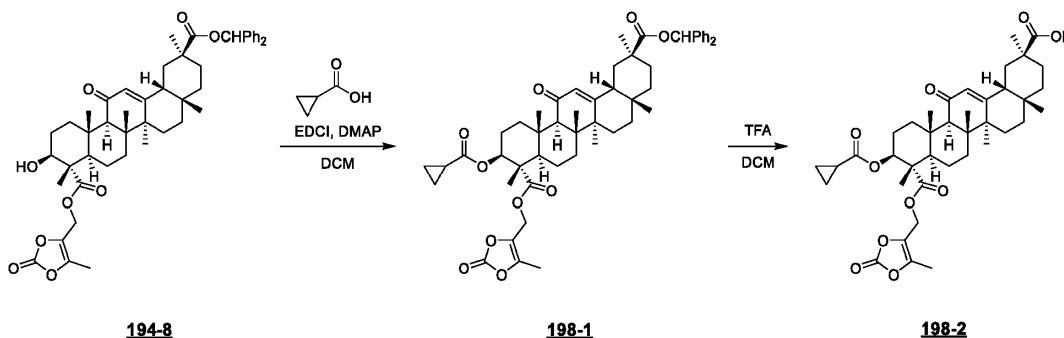
- Se añadió EDCI (175 mg, 0,91 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (140 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.), ácido benzoico (110 mg, 0,90 mmol, 5 equiv.) y DMAP (84 mg, 0,69 mmol, 4 equiv.) en DCM (2,5 ml). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/1). Se obtuvieron 160 mg (101 %) de 197-1 como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(benzoiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonyl)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (197-2)

Se agitaron 197-1 (160 mg, 0,18 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,2 ml, 2,69 mmol, 15 equiv.) en DCM durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa con las

siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: MeCN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: B del 37 % a B al 65 % en 8 min; detector: UV 254 nm para obtener 197-2 (27,8 mg, 21,40 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 717,00$; RMN de ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 8,02-7,88 (m, 2H), 7,63 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,65 (s, 1H), 5,41 (dd, $J = 11,5, 5,1$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,91 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,25 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 1,97 (s, 8H), 1,85-1,68 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 7H), 1,34 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,06 (t, $J = 13,9$ Hz, 2H), 0,87 (s, 3H).

Ejemplo 13: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (198-2)



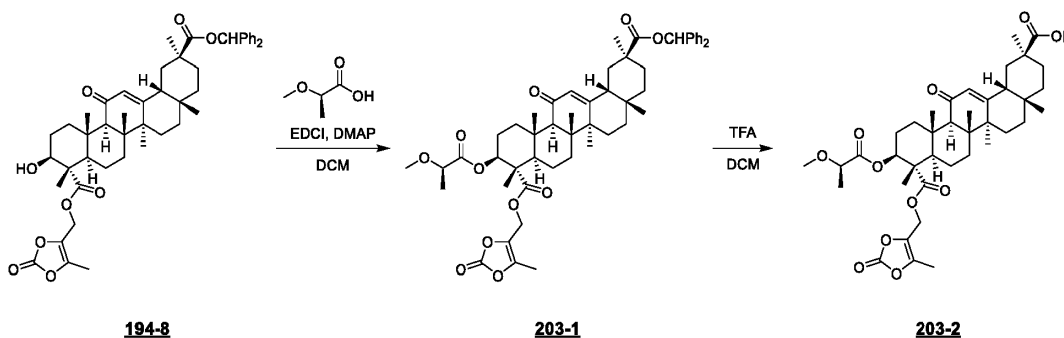
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (198-1)

Se añadió EDCI (250 mg, 1,30 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (200 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.), ácido ciclopropanocarboxílico (220 mg, 2,56 mmol, 10 equiv.) y DMAP (120 mg, 0,98 mmol, 4 equiv.) en DCM (4 ml) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/1). Se obtuvieron 230 mg (106 %) de 198-1 como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (198-2)

Se agitaron 198-1 (115 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,15 ml) en DCM (1,5 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo (115 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: MeCN; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: B del 30 % hasta B al 60 % en 8 min; detector: 254 nm. Se obtuvieron 26,9 mg (29 %) de 198-2 como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 681,20$; RMN de ^1H (300 MHz, MeOH- d_4) δ 5,62 (s, 1H), 5,14 (dd, $J = 11,5, 5,1$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 2,83 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,20 (s, 5H), 2,01-1,58 (m, 8H), 1,57-1,33 (m, 10H), 1,33-1,13 (m, 10H), 1,07 (d, $J = 12,8$ Hz, 3H), 0,95 (s, 2H), 0,87 (d, $J = 13,2$ Hz, 6H).

Ejemplo 14: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (203-2)



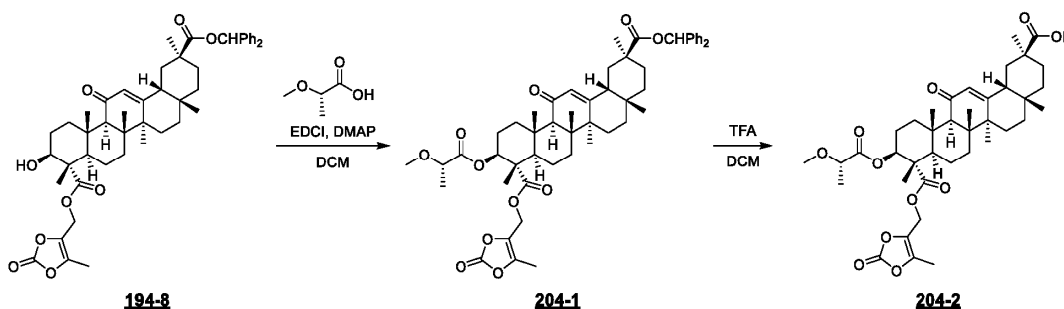
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (203-1)

Se añadió EDCI (240 mg, 1 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (200 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), ácido (2R)-2-metoxipropanoico (132 mg, 1 mmol, 5 equiv.) y DMAP (132 mg, 0,8 mmol, 4 equiv.) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/1). Se obtuvieron 150 mg de 203-1 como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (203-2)

Se agitaron 203-1 (150 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,2 ml) en DCM (2 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa rápida obteniéndose 47,5 mg (39,20 %) de 203-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 699$; RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ 5,72 (s, 1H), 5,25 (dd, $J = 11,6, 5,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,79 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,19 (s, 4H), 1,99 (s, 7H), 1,79 (s, 10H), 1,42-1,30 (m, 14H), 1,27-1,15 (m, 1H), 0,82 (s, 4H).

Ejemplo 15: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (204-2)



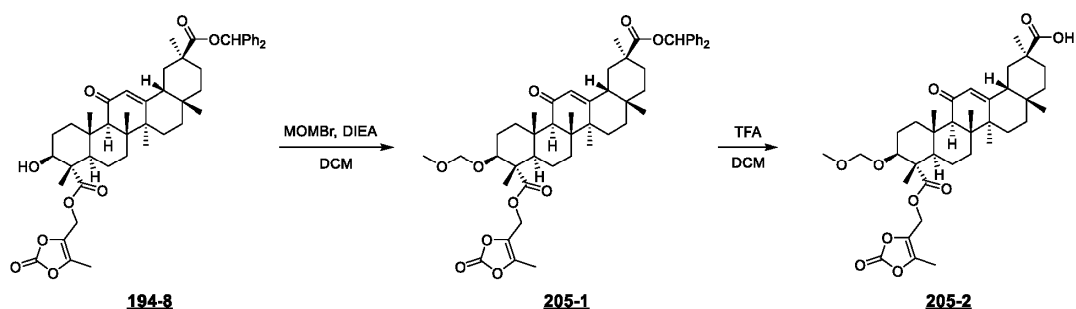
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (204-1)

Se añadió EDCI (240 mg, 1,2 mmol, 5 equiv.) a 194-8 (200 mg, 0,2 mmol, 1 equiv.), ácido (2S)-2-metoxipropanoico (132 mg, 1,2 mmol, 5 equiv.) y DMAP (120 mg, 0,8 mmol, 4 equiv.) en DCM (2 ml) y la reacción se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/1). Se obtuvieron 150 mg de 204-1 como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-2-metoxipropanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (204-2)

Se agitaron 204-1 (150 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,2 ml, 0,01 equiv.) en DCM (2 ml) durante 2 h a 25 °C. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B del 57 % hasta el 85 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvo 204-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 699$; RMN de ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ 5,72 (s, 1H), 5,26 (dd, $J = 11,6, 4,9$ Hz, 1H), 4,98 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,87-1,71 (m, 7H), 1,39 (s, 6H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 1,27-1,15 (m, 12H), 1,11 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 0,82 (s, 4H).

Ejemplo 16: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (205-2)



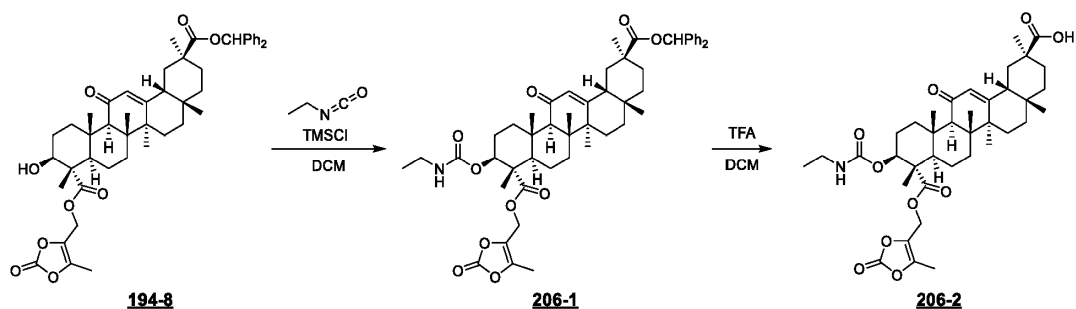
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (205-1)

- 5 Se añadió bromo(metoxi)metano (0,063 ml, 4,0 equiv.) gota a gota a 0 °C a 194-8 (150 mg, 1 equiv.) y DIEA (0,318 ml, 10,0 equiv.) en DCM (10 ml) y después se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 178,1 mg (112,38 %) de 205-1 como un sólido blanco bruto.

- 10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (205-2)

- 15 Se agitaron 205-1 (178,1 mg) y TFA al 10 %/DCM (10 ml) se agitaron durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B del 58 % hasta el 76 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 40,0 mg (28 %) de 205-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 657,25; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 0,85 (s, 4H), 1,01-1,15 (m, 5H), 1,20 (d, *J* = 12,0 Hz, 6H), 1,26 (s, 4H), 1,33-1,58 (m, 8H), 1,59-1,61 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,72-1,91 (m, 2H), 1,92-2,17 (m, 4H), 2,18-2,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,43 (s, 1H), 2,87 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,97 (dd, *J* = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H).
- 20

Ejemplo 17: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((etilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (206-2)



- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((etilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (206-1)

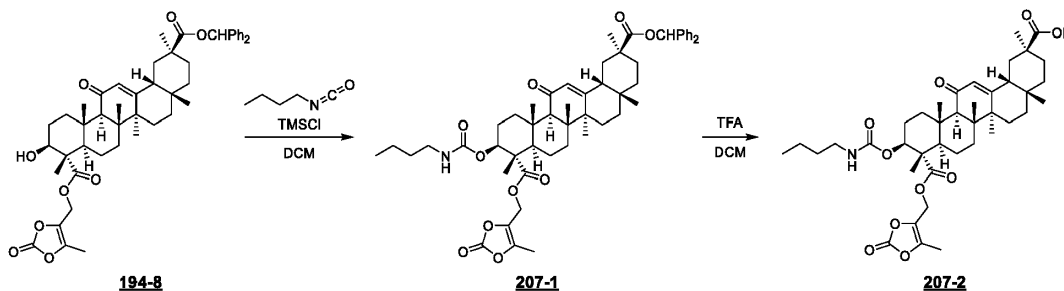
- 30 Se agitaron isocianatoetano (0,061 ml, 3 equiv.), clorotrimetilsilano (0,111 ml, 5 equiv.) y 194-8 (200 mg, 0,26 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 239,9 mg (cuant.) de 206-1 como un sólido blanco bruto.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((etilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (206-2)

- 35 Se agitaron 206-1 (239,9 mg) y TFA al 10 %/CH₂Cl₂ (10 ml) se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B del 57 % hasta el 77 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 65,7 mg (34 %) de 206-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 684,05; RMN de

^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 0,82 (s, 3H), 0,89-0,99 (m, 1H), 1,01-1,04 (m, 1H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,17-1,28 (m, 11H), 1,33-1,48 (m, 7H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,95 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,11-2,28 (m, 5H), 2,55 (s, 1H), 2,79 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,98-3,17 (m, 2H), 4,89 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,95-5,05 (m, 2H), 5,59 (s, 1H).

- 5 Ejemplo 18: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (207-2)



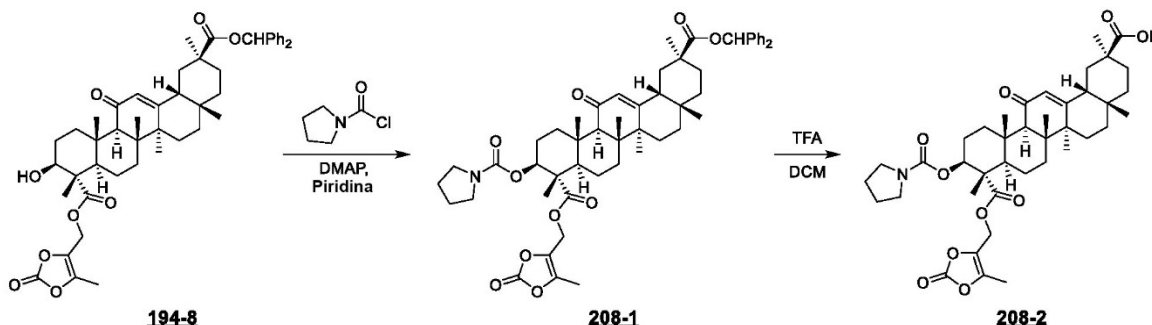
- 10 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (207-1)

Se agitaron 1-isocianatobutano (0,0868 ml, 3 equiv.), TMSCl (0,111 ml, 5 equiv.) y 194-8 (200 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml) toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 256,9 mg (114 %) de 207-1 como un sólido blanco bruto.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butilcarbamoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (207-2)

- 20 Se agitaron 207-1 (256,9 mg) y TFA al 10 %/ CH_2Cl_2 (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y MeCN (fase B del 71 % hasta el 72 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 28,8 mg (14 %) de 207-2 como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 712,05$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 0,85 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 1,07 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,12-1,30 (m, 14H), 1,31-1,59 (m, 11H), 1,63-1,82 (m, 6H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,09-2,32 (m, 5H), 2,57 (s, 1H), 2,81 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2,97-3,14 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,97-5,11 (m, 2H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 19: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (208-2)



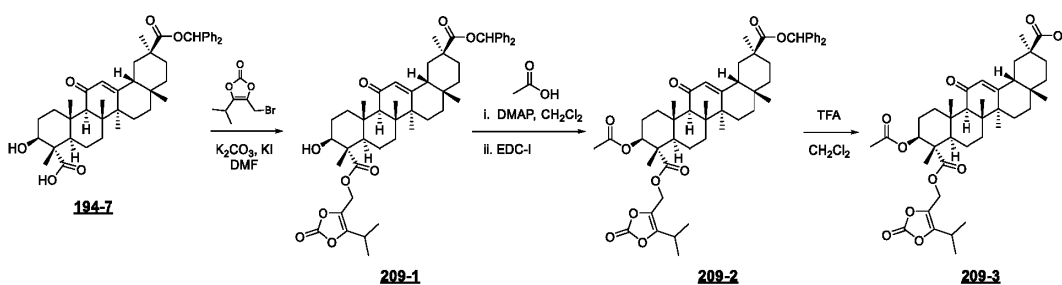
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (208-1)

Se agitaron 194-8 (400 mg), cloruro de pirrolidin-1-carbonilo (0,17 ml, 3 equiv.) y DMAP (62,7 mg, 1 equiv.) en piridina (10 ml) durante 9 días a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con HCl 1 M (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 170 mg (38 %) de 208-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-((pirrolidin-1-carbonil)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (208-2)

Se agitaron 208-1 (170 mg, 1 equiv.) y TFA al 10 %/CH₂Cl₂ (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B del 68 % hasta el 80 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 9,5 mg (6,5 %) de 208-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 710,20; RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 0,83 (s, 3H), 0,94-0,99 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,21-1,27 (m, 6H), 1,29-1,36 (m, 2H), 1,38-1,41 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,57-1,61 (m, 1H), 1,63-1,79 (m, 6H), 1,87 (s, 6H), 1,95 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,10-2,15 (m, 5H), 2,56 (s, 1H), 2,80 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,90-5,04 (m, 3H), 5,60 (s, 1H).

Ejemplo 20: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (209-3)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (209-1)

La 4-(bromometil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona se preparó según los procedimientos de la bibliografía (Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164). Se agitó durante 1 h a 60 °C una mezcla de 4-(bromometil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona (2,7 g, 1,5 equiv.), K₂CO₃ (3,4 g, 3 equiv.), KI (0,68 g, 0,5 equiv.) y 194-7 (5,5 g, 1 equiv.) en DMF (80 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 3:1 para obtener 209-1 (5,5 g, 83 %) como un sólido amarillo claro. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 806,95; RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,48-7,28 (m, 10H), 6,95 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,07 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,10-3,93 (m, 1H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,17-1,93 (m, 5H), 1,91-1,53 (m, 7H), 1,48 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,43-1,31 (m, 6H), 1,31-1,22 (m, 8H), 1,22-1,11 (m, 12H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 0,67 (s, 3H).

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (209-2)

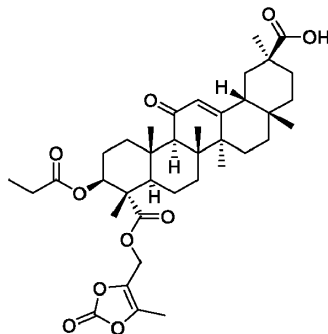
En un matraz de fondo redondo de 8 ml se introdujeron 209-1 (100 mg, 0,12 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml), DMAP (29 mg, 0,24 mmol, 1,9 equiv.), AcOH (21,2 mg, 0,35 mmol, 2,85 equiv.) y después EDCI (57 mg, 0,3 mmol, 2,4 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 60 mg (57 %) de 209-2 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (209-3)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 209-2 (60 mg, 0,07 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (0,5 ml, 6,7 mmol, 95 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B del 70 % hasta el 90 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 29,6 mg (61 %) de 209-3 como un sólido blanco. El producto se probó en el ensayo descrito en el ejemplo 112 mostrando una pCl₅₀ de 7,2 en comparación con el metabolito de ácido correspondiente de ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico que tiene una

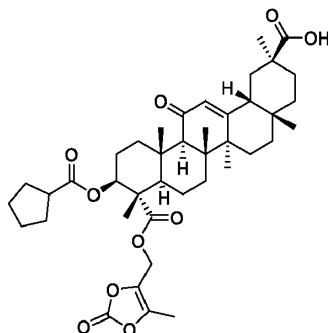
pCl₅₀ of 5,9. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 683; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,95 (s, 1H), 1,07 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 13,4 Hz, 8H), 1,22-1,34 (m, 9H), 1,45 (d, J = 12,8 Hz, 6H), 1,65-1,83 (m, 5H), 1,88 (dd, J = 12,1, 4,9 Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,09-2,29 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,83 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,07 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 11,4, 5,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 5 Ejemplo 21: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (211-1)

**211-1**

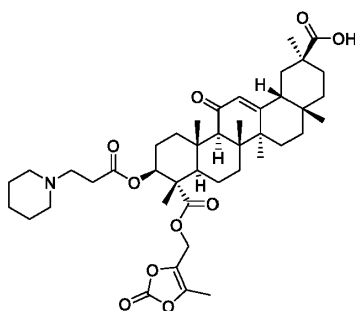
- 10 El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido propanoico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X Select CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B del 60 % hasta el 85 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 69,7 mg de 211-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 669; RMN de ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,72 (s, 1H), 5,22-5,11 (m, 1H), 4,96 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,32-2,16 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,79 (s, 5H), 1,70 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,39 (s, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (d, J = 9,0 Hz, 12H), 1,14-1,03 (m, 6H), 0,83 (s, 4H).

Ejemplo 22: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopentanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (212-1)

**212-1**

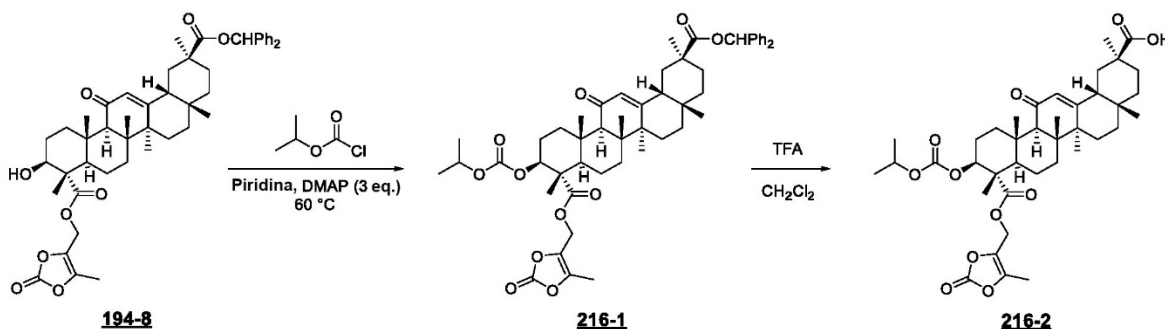
- 20 El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido ciclopentanoico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Kinetex EVO C18, 21,2 x 150; 5 μm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B del 70 % hasta el 88 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 66,3 mg de 212-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 709; RMN de ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,72 (s, 1H), 5,14 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 2,64 (q, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,18 (s, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,82 (d, J = 8,5 Hz, 14H), 1,39 (s, 7H), 1,27-1,14 (m, 13H), 1,11 (s, 1H), 1,03 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 0,83 (s, 4H).

Ejemplo 23: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-((3-(piperidin-1-il)propanoil)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (215-1)

**215-1**

El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD Column, 30 x 150mm 5 μ m, n; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y ACN (fase B del 40 % hasta el 53 % en 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvieron 35,2 mg (33 %) de 215-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+1]^+$ = 752,43; RMN de ^1H (300 MHz, Cloroformo- d) δ 11,9(s, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,27 (s, 6H), 2,88 (d, J = 17,7 Hz, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,20 (s, 5H), 1,98 (s, 4H), 1,88 (d, J = 14,0 Hz, 5H), 1,61 (d, J = 12,0 Hz, 7H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 9H), 1,26-1,14 (m, 16H), 1,12 (s, 2H), 0,82 (s, 3H).

Ejemplo 24: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((isopropoxycarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (216-2)

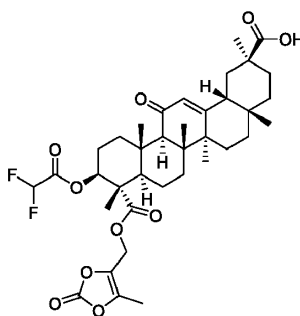


Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((isopropoxycarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (216-1) En un tubo sellado de 8 ml se añadió 194-8 (200 mg, 0,26 mmol), piridina (3 ml), DMAP (94,1 mg, 0,77 mmol, 3 equiv.) y cloroformiato de isopropilo (315 mg, 2,6 mmol, 10 equiv.) a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se agitó durante 6 h a 60 °C en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió otra porción de cloroformiato de isopropilo (315 mg, 2,6 mmol, 10 equiv.) a 60 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 6 h adicionales a 60 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una tercera porción de cloroformiato de isopropilo (315 mg, 2,6 mmol, 10 equiv.) a 60 °C. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc 1:1) para obtener 216-1 (130 mg, 59 %) como una espuma de color amarillo pálido.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((isopropoxycarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (216-2)

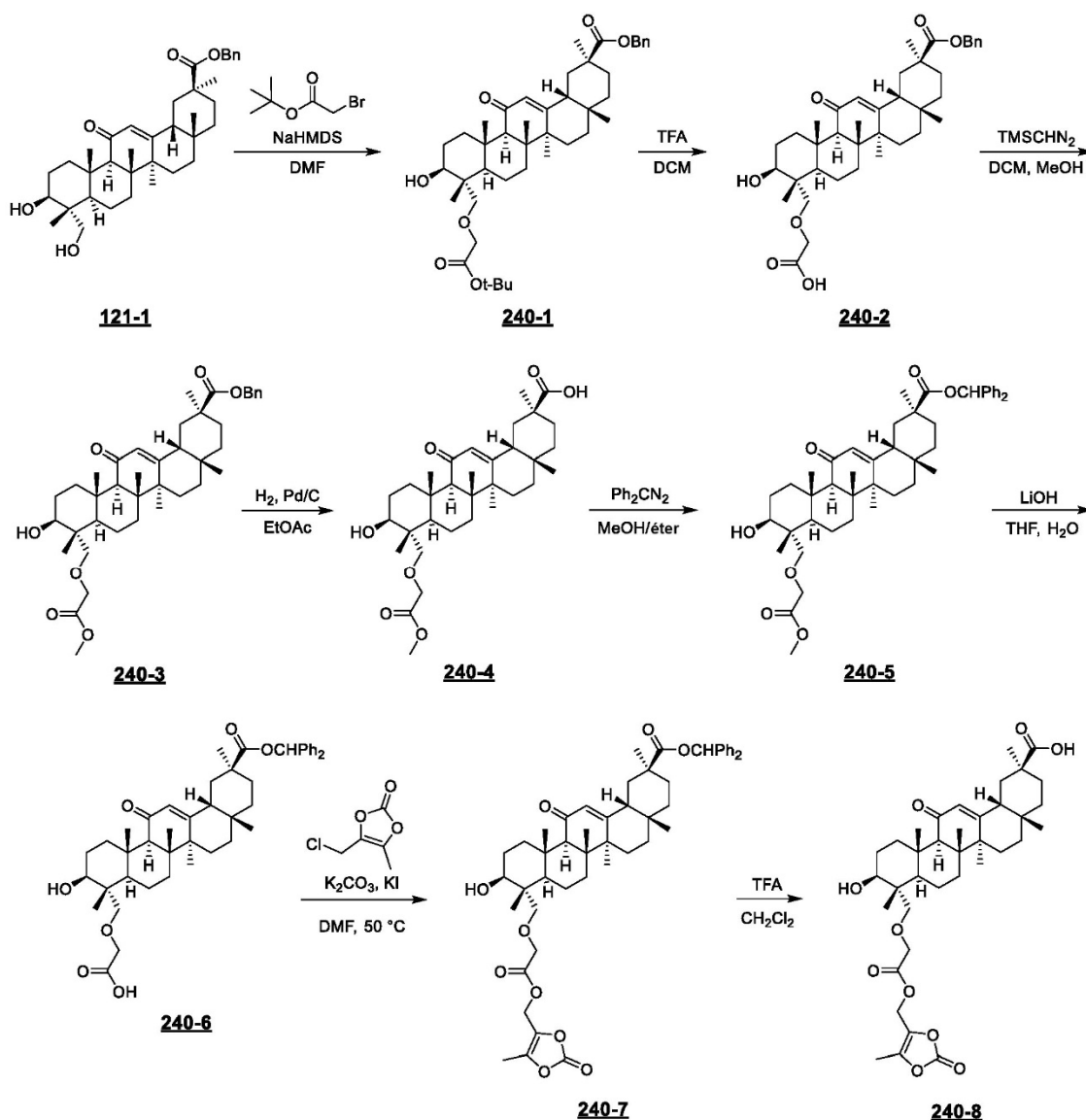
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 216-1 (130 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), CH_2Cl_2 (2 ml) y TFA (0,2 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con la siguiente condición: Columna, Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B del 64 % hasta el 87 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 40,9 mg (39 %) de 216-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+1]^+$ = 698,37; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,38 (dd, J = 17,4, 5,5 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,14-4,93 (m, 2H), 4,87-4,75 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 13,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,21 (s, 4H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,87-1,76 (m, 3H), 1,65 (dd, J = 12,4, 6,5 Hz, 5H), 1,57-1,32 (m, 9H), 1,28 (dd, J = 6,3, 3,4 Hz, 7H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 7H), 1,19 (d, J = 5,5 Hz, 5H), 1,13 (s, 4H), 1,10-1,00 (m, 2H), 0,85 (s, 5H), 0,09 (s, 3H).

Ejemplo 25: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (223-1)

**223-1**

El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido 2,2-difluoroacético. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 68 % hasta el 80 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 82,1 mg (46 %) de 223-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 691,15; RMN de ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 0,83 (s, 3H), 0,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 6H), 1,22-1,31 (m, 5H), 1,40 (s, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,64-1,80 (m, 5H), 1,82-1,90 (m, 3H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 5H), 2,57 (s, 1H), 2,88 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 14,0, 5,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 6,05 (t, *J* = 53,2 Hz, 1H).

- 10 Ejemplo 26: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-((2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)metil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (240-8)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)metil)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (240-1)

- 5 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (0,5 ml, 2 equiv.) a 121-1 (355 mg, 0,62 mmol, 1 equiv.) y 2-bromoacetato de terc-butilo (240,6 mg, 1,24 mmol, 2 equiv.) en DMF (5 ml). La suspensión de la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 300 mg (71 %) de 240-1 como un sólido blanco.

- 10 Síntesis del ácido 2-(((3S,4R,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-1 1-((benciloxi)carbonil)-3-hidroxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropicen-4-il)metoxi)acético (240-2)

- Se combinaron 240-1 (300 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) y TFA (1 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvieron 270 mg (98 %) de 240-2 como un sólido amarillo.

- 15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-((2-metoxi-2-oxoetoxi)metil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de bencilo (240-3)

Se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (1 ml) a 240-2 (270 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 260 mg (94 %) de 240-3 como un sólido blanco.

5 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-((2-metoxi-2-oxoetoxi)metil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (240-4)

Se agitaron 240-3 (270 mg, 0,42 mmol) y Pd/C (20 mg, al 10 % en peso) en EtOAc (30 ml) durante 2 h bajo una atmósfera de H₂ (101,325 Pa = 1 atm). La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 216 mg (93 %) de 240-4 como un sólido blanco.

10 Síntesis del (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-9-((2-metoxi-2-oxoetoxi)metil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrilo (240-5)

15 Se añadió (diazometilen)dibenceno (180 mg) en MeOH (20 ml) a 240-4 (216 mg, 1 equiv.) en éter (10 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 220 mg (79 %) de 240-5 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido 2-(((3S,4R,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-3-hidroxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropicen-4-il)metoxi)acético (240-6)

20 Se combinaron 240-5 (220 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) e hidróxido de litio (73 mg, 3 mmol, 10 equiv.) en THF (10 ml), H₂O (1 ml) y MeOH (1 ml), agitando durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 4 con HCl 1 M y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 200 mg (93 %) de 240-6 como un sólido blanco.

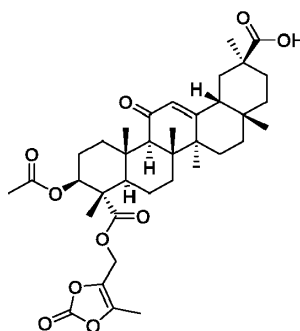
25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-((2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)metil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrilo (240-7)

30 Se combinaron 240-6 (200 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (84 mg, 0,57 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (194 mg, 1,40 mmol, 5 equiv.) y yoduro de potasio (70 mg, 0,42 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) y se agitaron durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 200 mg (86 %) de 240-7 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-((2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)metil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (240-8)

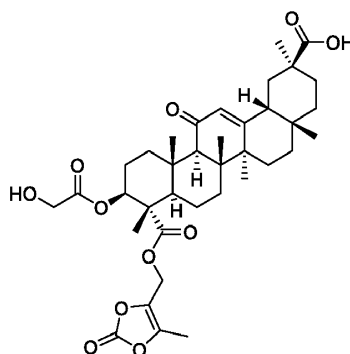
35 Se combinaron 240-7 (200 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) y TFA (1 ml) se combinaron en CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración. La mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (mantener fase B al 5 % en 0 min, hasta el 63 % en 1 min, hasta el 68 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 14,5 mg (9 %) de 240-8 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 657,25; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 0,72 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 1,03 (t, J = 15,2 Hz, 2H), 1,13-1,22 (m, 9H), 1,22-1,37 (m, 2H), 1,43 (d, J = 5,6 Hz, 8H), 1,66-1,97 (m, 8H), 2,21 (s, 5H), 2,51 (s, 1H), 2,73 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,60 (s, 1H).

40 Ejemplo 27: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (243-1)

**243-1**

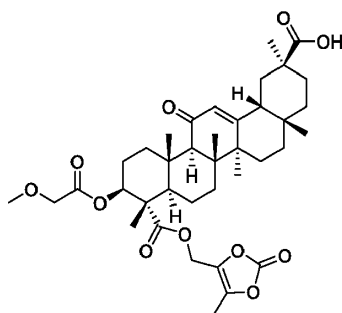
El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido acético. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (mantener fase B al 5 % en 0 min, hasta el 65 % en 1 min, hasta el 85 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 24,7 mg (20 %) de 243-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 655,15; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,16-1,29 (m, 14H), 1,36-1,49 (m, 7H), 1,63-1,80 (m, 6H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 4H), 2,08-2,08 (m, 5H), 2,55 (s, 1H), 2,78-2,86 (m, 1H), 4,89 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,7, 4,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 10 Ejemplo: Ácido 28 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-hidroxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (244-1)

**244-1**

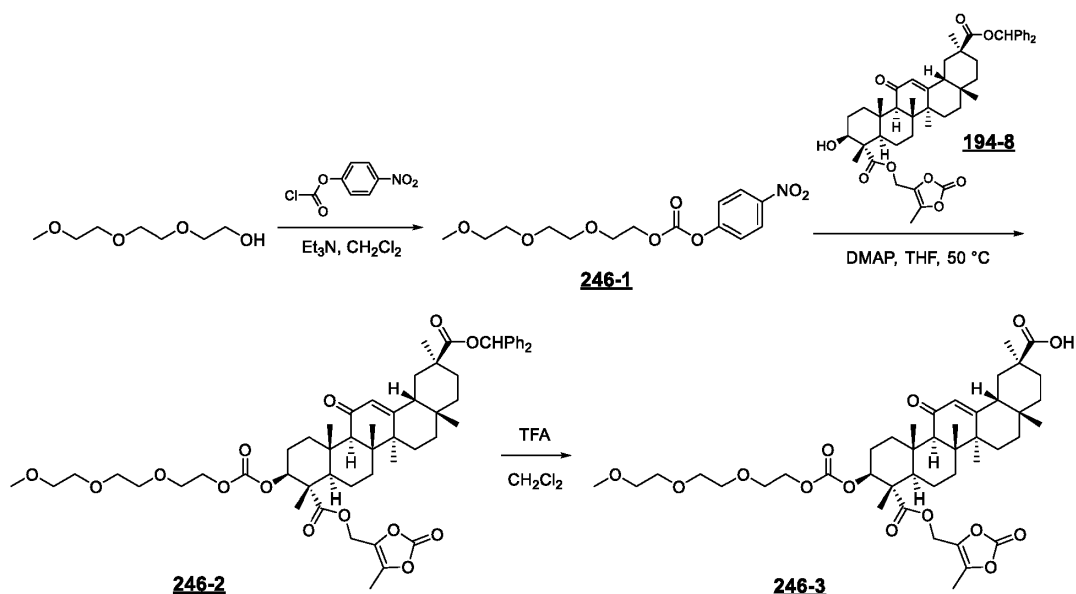
El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido 2-[(4-metoxifenil)metoxi]acético. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 35 % hasta el 90 % en 7 min); detector: UV. Se obtuvieron 25,8 mg (28 %) de 244-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 671,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,95 (s, 1H), 1,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,17-1,27 (m, 10H), 1,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,33-1,524 (m, 7H), 1,61-2,00 (m, 9H), 2,20 (s, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,96-4,11 (m, 2H), 4,87 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 29: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-metoxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (245-1)

**245-1**

El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido 2-metoxiacético. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones - Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm: fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (mantener fase B al 5 % en 0 min, hasta el 62 % en 1 min, hasta el 82 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 25,9 mg (19 %) de 245-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 685,15; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 1,06 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,00-1,10 (m, 1H), 1,10-1,30 (m, 14H), 1,35-1,51 (m, 7H), 1,61-2,08 (m, 9H), 2,09-2,28 (m, 5H), 2,59 (s, 1H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,97 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 11,8, 5,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 30: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxadodecanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (246-3)



Síntesis de carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etilo y (4-nitrofenilo) (246-1)

Se agitaron 2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etan-1-ol (3,0 g, 18,3 mmol, 1 equiv.), cloroformiato de p-nitrofenilo (4,4 g, 20,4 mmol, 1,1 equiv.) y Et₃N (5 ml, 36 mmol, 2 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 4,2 g (67 %) de 246-1 como un líquido transparente.

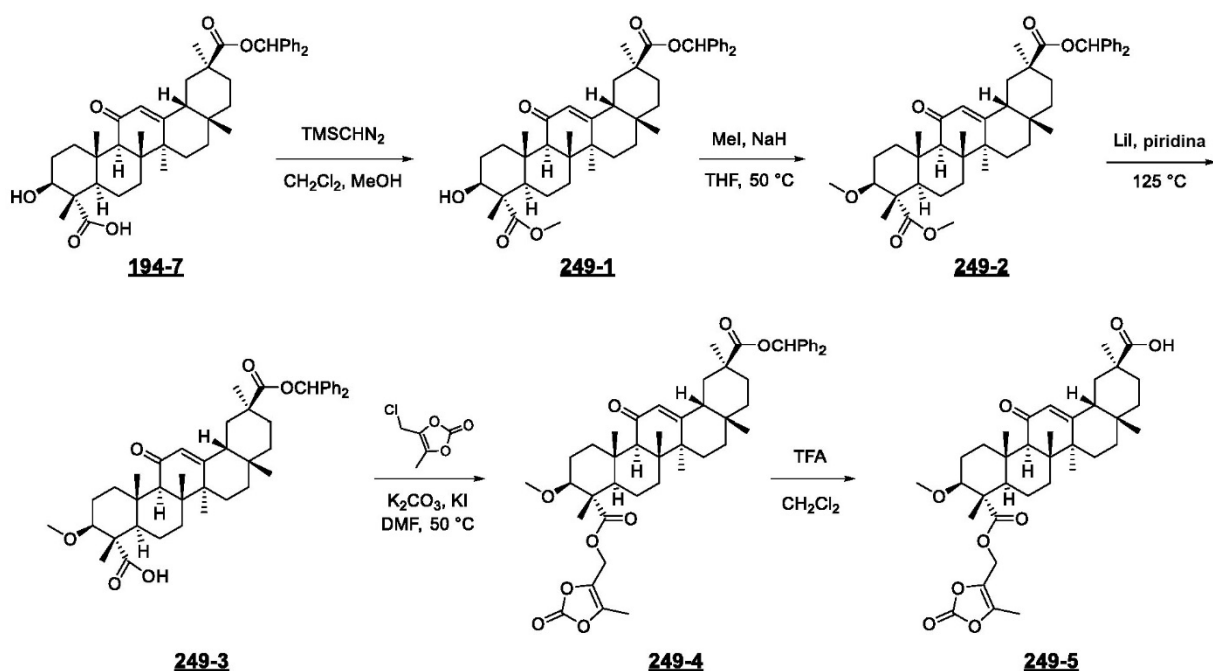
Síntesis del (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxadodecanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (246-2)

Se agitaron 194-8 (150 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), 246-1 (640 mg, 1,9 mmol, 10 equiv.) y DMAP (94 mg, 0,77 mmol, 4 equiv.) en THF (8 ml) durante 24 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 156 mg (84 %) de 246-2 como un aceite amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxadodecanoil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (246-3)

Se agitaron 246-2 (156 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) y TFA (1 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 35 % hasta el 90 % en 7 min); detector: UV. Se obtuvieron 21,5 mg (16 %) de 246-3 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 803,20; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,13-1,25 (m, 14H), 1,44 (d, J = 18,2 Hz, 7H), 1,61-1,93 (m, 8H), 1,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,11-2,37 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,61-3,73 (m, 8H), 4,12-4,30 (m, 2H), 4,91-5,07 (m, 3H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 31: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (249-5)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (249-1) Se añadió (trimetilsilil)diazometano (1 ml) a 194-7 (200 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml) y MeOH (2,5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 200 mg (98 %) de 249-1 como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (249-2)

Se añadió hidruro de sodio (100 mg, 4,17 mmol, 14 equiv.) de modo discontinuo a temperatura ambiente a 249-1 (200 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) y yodometano (0,5 ml, 8,03 mmol) en THF (10 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a 50 °C y se inactivó añadiendo agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 180 mg (88 %) de 249-2 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-3-metoxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (249-3)

Se agitó durante 2 días a 125 °C una suspensión de 249-2 (180 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) y yoduro de litio (100 mg, 0,75 mmol, 2,9 equiv.) en piridina (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 110 mg (62 %) de 249-3 como un sólido amarillo.

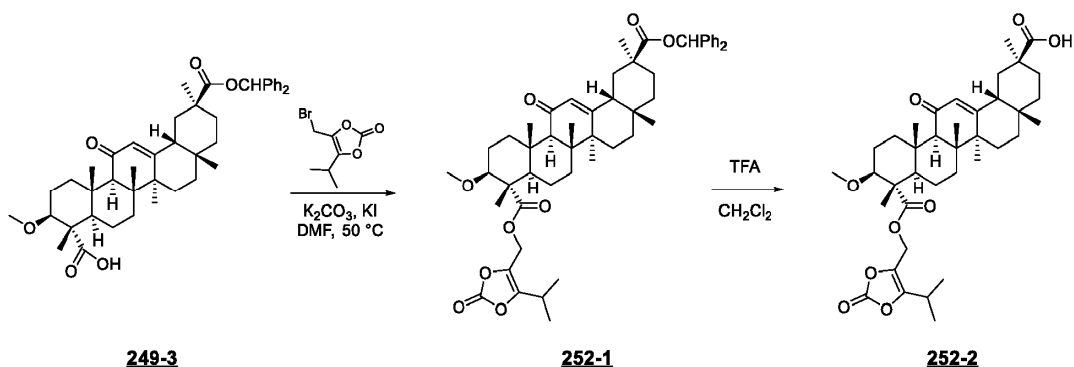
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (249-4)

5 Se agitaron 249-3 (110 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (150 mg, 1,0 mmol, 6,3 equiv.), K₂CO₃ (150 mg, 1,1 mmol, 6,7 equiv.) y yoduro de potasio (50 mg, 0,30 mmol, 1,9 equiv.) en DMF (10 ml) durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 100 mg (78 %) de 249-4 como un sólido blanco.

10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (249-5)

Se agitaron 249-4 (150 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) y TFA (1 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 66 % hasta el 74 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 38,3 mg (32 %) de 249-5 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 627,55; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,90 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 0,96-1,29 (m, 15H), 1,44 (d, J = 8,1 Hz, 5H), 1,54 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 1,60-1,99 (m, 6H), 2,22 (s, 5H), 2,54 (s, 1H), 2,83 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 11,8, 4,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 5,13 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H).

20 Ejemplo 32: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (252-2)



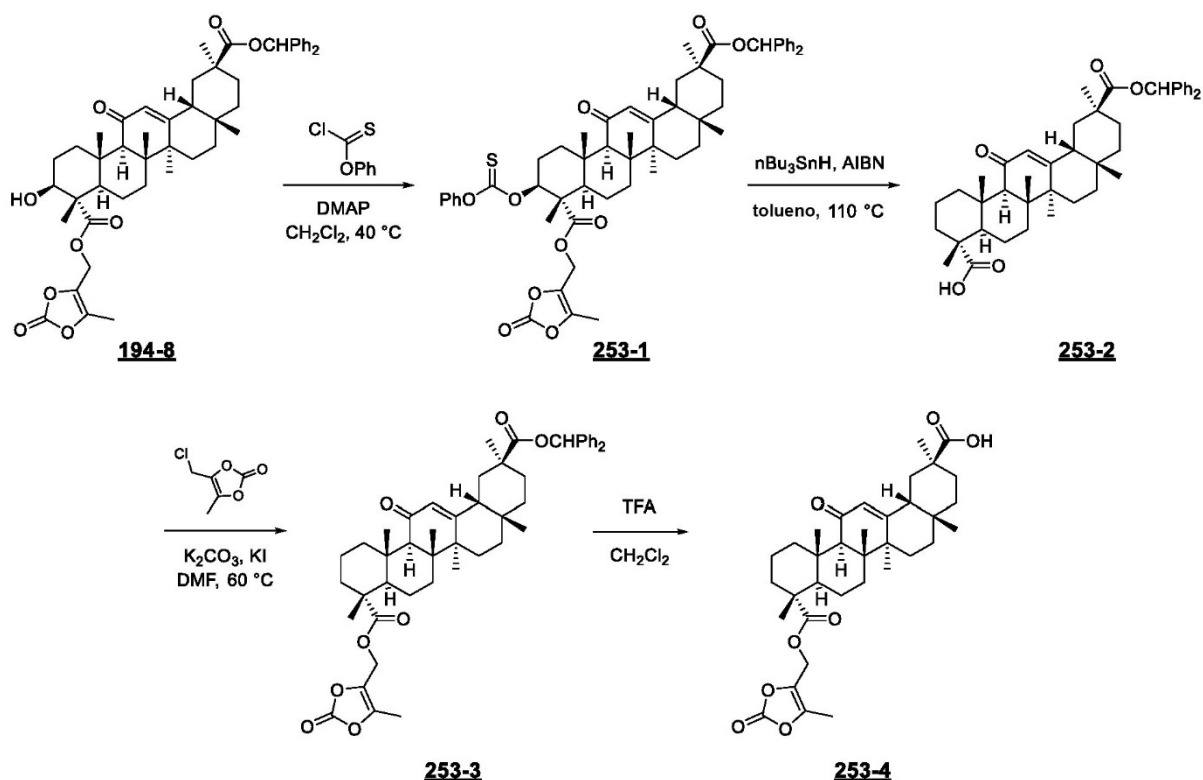
25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (252-1)

Se agitaron 249-3 (300 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.), 4-(bromometil)-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-2-ona (100 mg, 0,45 mmol, 1,03 equiv.), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol, 3,3 equiv.) y yoduro de potasio (50 mg, 0,30 mmol, 0,68 equiv.) en DMF (30 mg, 0,41 mmol, 0,93 equiv.) durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 190 mg (52 %) de 252-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (252-2)

35 Se agitaron 252-1 (190 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) y TFA (1 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc; 1:1). Se obtuvieron 68,6 mg (45 %) de 252-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 657,25; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 0,85 (s, 4H), 1,00 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,07 (s, 1H), 1,10-1,41 (m, 20H), 1,36-1,57 (m, 8H), 1,65-1,92 (m, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,21 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,90 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,03 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 11,8, 4,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H).

Ejemplo 33: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (253-4)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(((fenoxycarbonotiool)oxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (253-1)

- 5 Se agitaron 194-8 (120 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), clorometanotioato de fenilo (133,0 mg, 0,77 mmol, 5 equiv.) y DMAP (37,6 mg, 0,31 mmol, 2 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 2 días a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc; 5:1) para obtener 253-1 (100 mg, 71 %) como un sólido amarillo claro.

- 10 Síntesis del ácido (4R,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (253-2)

Se agitaron 253-1 (100 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.), azobis-isobutironitrilo (43,1 mg, 0,26 mmol, 2,4 equiv.) e hidruro de tributilestaño (139,4 mg, 0,48 mmol, 4,4 equiv.) en tolueno (3 ml) durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El 253-2 bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente sin más purificación.

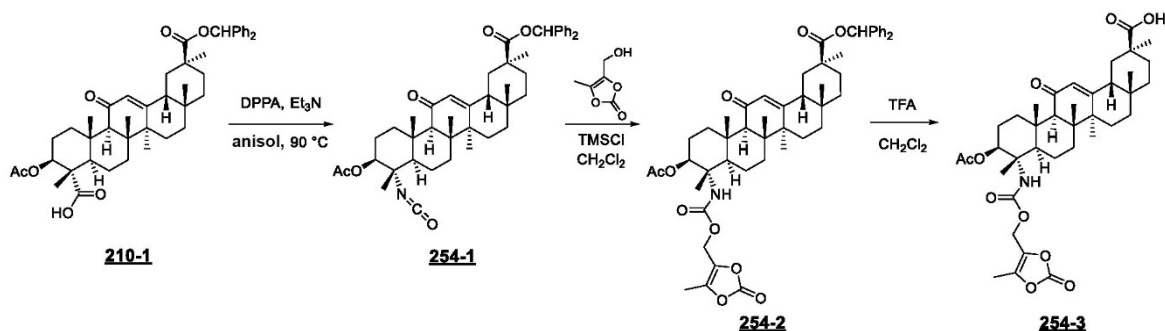
- 15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (253-3)

- 20 Se agitaron 253-2 (100 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (45,6 mg, 0,31 mmol, 2 equiv.), K_2CO_3 (63,7 mg, 0,46 mmol, 3 equiv.) y yoduro de potasio (12,8 mg, 0,08 mmol, 0,5 equiv.) en DMF (3 ml) durante 2 h a 60 °C. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El 253-3 bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente sin más purificación.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9R,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (253-4)

- 25 Se agitaron 253-3 (100 mg, 0,13 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,1 ml, 1,35 mmol, 10 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 68 % hasta el 80 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvo 253-4 (8,1 mg, 10 %) como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597,15$; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 6,89 (d, $J = 102,7$ Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,00 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,78 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,22 (s, 4H), 2,11-1,89 (m, 3H), 1,88-1,47 (m, 9H), 1,47-1,31 (m, 8H), 1,26 (s, 4H), 1,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 6H), 1,14 (s, 3H), 1,10-0,88 (m, 4H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 34: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (254-3)



- 5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-isocianato-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (254-1) Se añadió trietilamina (0,135 ml, 0,97 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente a 210-1 (450 mg, 0,63 mmol, 1 equiv.) y DPPA (0,225 ml, 1,04 mmol, 1,6 equiv.) en anisol (5 ml). La reacción se agitó durante 1,5 h a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH; 5:1) para obtener 254-1 (400 mg, 89 %) como un sólido amarillo claro.

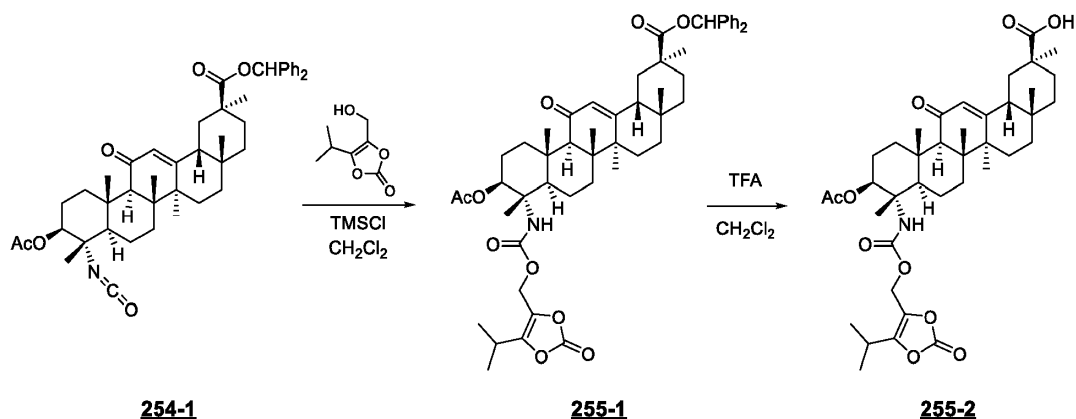
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (254-2)

- 15 Se añadió gota a gota a temperatura ambiente 4-(hidroximetil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (66,3 mg, 0,51 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ a 254-1 (120 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y clorotrimetilsilano (92,3 mg, 0,85 mmol, 5 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml). La suspensión de la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 2:1) para obtener 254-2 (120 mg, 84 %) como un sólido amarillo claro.

- 20 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (254-3)

- 25 Se agitaron 254-2 (120 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,1 ml, 1,35 mmol, 9,4 equiv.) en CH₂Cl₂ durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC preparativa para obtener 254-3 (21,2 mg, 22 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 670,25; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,94 (d, *J* = 67,6 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 2,81 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,53 (m, 8H), 1,42 (d, *J* = 19,1 Hz, 8H), 1,26 (s, 5H), 1,19-0,97 (m, 11H), 0,86 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 35: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (255-2)



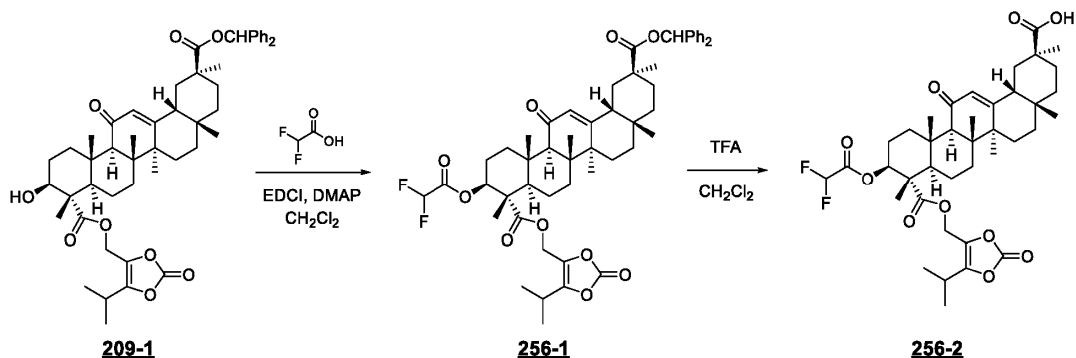
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (255-1)

Se añadió gota a gota a temperatura ambiente 4-(hidroximetil)-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-2-ona (67,2 mg, 0,42 mmol, 3 equiv.) en CH₂Cl₂ a 254-1 (100 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) y clorotrimetilsilano (76,9 mg, 0,71 mmol, 5 equiv.) en CH₂Cl₂. La suspensión de la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 2:1) para obtener 255-1 (100 mg, 82 %) como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2-acetoxi-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)amino,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (255-2)

Se agitaron 255-1 (100 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,1 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 70 % hasta el 85 % en 7 min); detector: UV. Se obtuvo 255-2 (11,7 mg, 14 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 698,25; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,20-6,72 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,46 (dd, *J* = 11,1, 5,0 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,03 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,22 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,13-1,91 (m, 6H), 1,90-1,53 (m, 6H), 1,42 (d, *J* = 24,7 Hz, 8H), 1,31-1,21 (m, 10H), 1,21-0,99 (m, 12H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo 36: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetoxi)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (256-2)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (256-1)

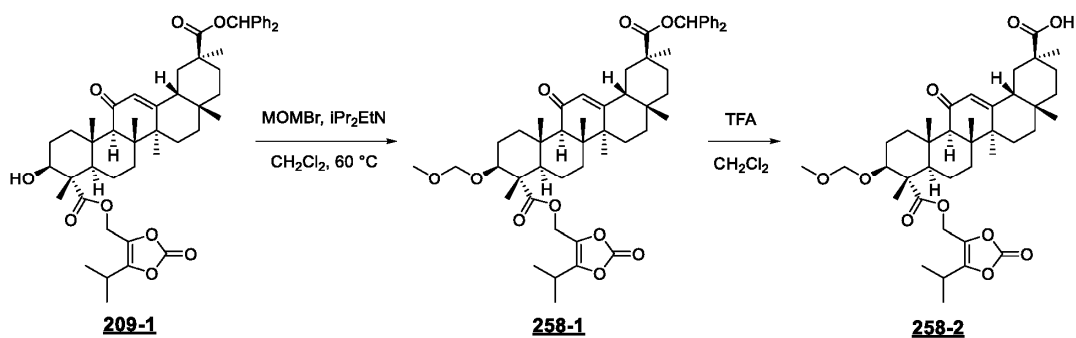
Se añadió EDCI (178,1 mg, 5 equiv.) a 209-1 (150 mg, 1 equiv.), ácido 2,2-difluoroacético (0,0234 ml, 2 equiv.) y DMAP (11,4 mg, 0,5 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 234,2 mg (100 %) de 256-1 como un semisólido blanquecino.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetoxi)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (256-2)

Se agitaron 256-1 (164 mg, 1 equiv.) y TFA (1 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 85 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 74,8 mg (56 %) de 256-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 719,20; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,83 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,18-1,32 (m, 17H), 1,38-1,49 (m, 7H), 1,63-1,91 (m, 8H), 1,94 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,09-2,29 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,86 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,05 (h, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 12,0, 5,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,04 (t, *J* = 53,0 Hz, 1H).

Ejemplo 37: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (258-2)



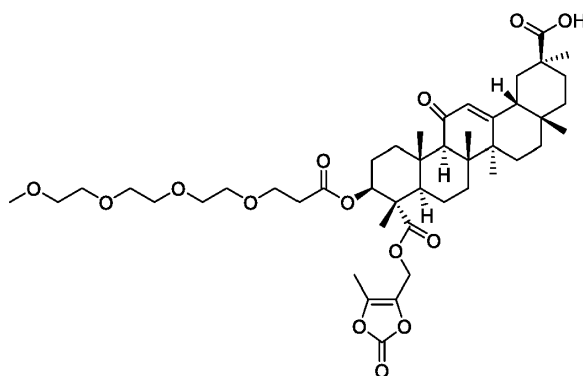
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (258-1)

- 5 Se añadió bromometil metil éter (0,0687 ml, 4,0 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C a 209-1 (150 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) e iPr_2EtN (0,307 ml, 10 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml) y después se agitó durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:2) para proporcionar 158 mg (100 %) de 258-1 como un sólido blanco.

- 10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (258-2)

- 15 Se agitaron 258-1 (158 mg, 1 equiv.) y TFA (0,2068 ml, 15,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (15 ml) se agitaron durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B del 65 al 85 % en 7 min); detector: UV. Se obtuvieron 55,8 mg (44 %) de 258-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 685,15; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,82 (s, 3H), 0,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,10-1,20 (m, 13H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 7H), 1,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,38 (d, J = 14,8 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,61-1,71 (m, 3H), 1,73-1,90 (m, 3H), 1,95 (dd, J = 10,0 Hz, 1H), 2,16 (ddd, J = 30,3, 16,8, 4,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,78 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,10 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,95 (dd, J = 12,0, 4,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H).

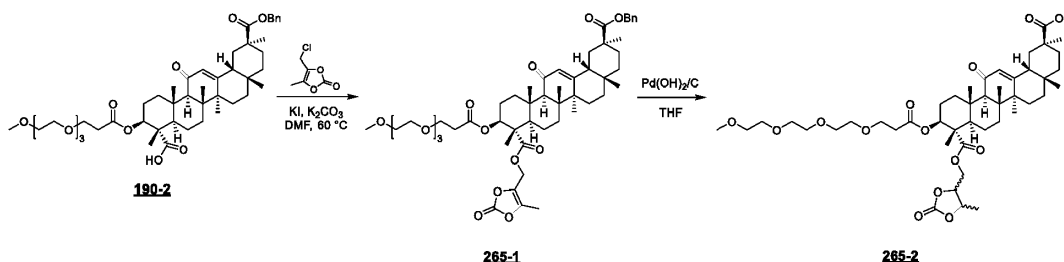
Ejemplo 38: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (264-1)



- 25 **264-1**

- 30 El compuesto del título se preparó según los procedimientos para el compuesto 194-10, comenzando con 194-8 y ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oico. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (CH_3CN al 55,0 % hasta el 69,0 % en 8 min); detector, UV 220 nm. Se obtuvieron 103,0 mg (55 %) de 264-1 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 848,25. RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,86 (s, 3H), 0,96 (s, 1H), 1,07 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,10-1,29 (m, 14H), 1,35-1,50 (m, 7H), 1,65-1,80 (m, 6H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 5H), 2,49 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,51-3,71 (m, 14H), 4,88 (s, 1H), 5,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H).

Ejemplo 39: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (265-2)



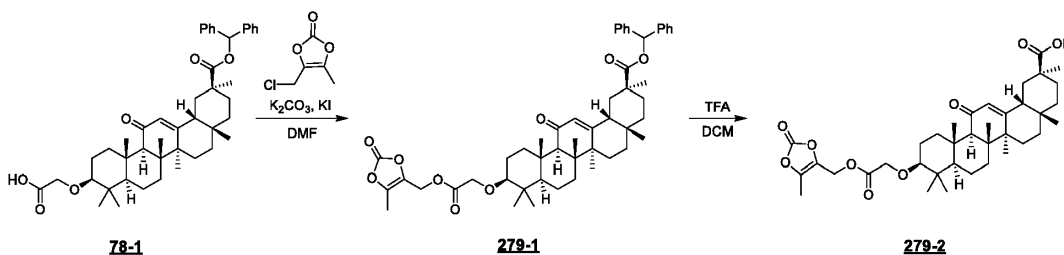
- 5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-bencilo y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (265-1)

10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 190-2 (220 mg, 1 equiv.), KI (22,5 mg, 0,5 equiv.), DMF (1 ml), K₂CO₃ (112,7 mg, 3 equiv.) y 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (72,7 mg, 7,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 días a 60 °C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con 3 x 100 ml de H₂O y 1 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol (30:1) para proporcionar 248,6 mg (99 %) de 265-1 como un aceite amarillo pálido.

- 15 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (265-2)

20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H₂ (101,325 Pa = 1 atm) se introdujeron 265-1 (124 mg, 1 equiv.), THF (5 ml) y Pd(OH)₂/C (49,6 mg). La suspensión de la reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (mantener fase B al 5% en 0 min, hasta el 55 % en 1 min, hasta el 71 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 19,9 mg (18 %) de 265-2 como un semisólido blanquecino. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 833,25; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 0,85 (s, 3H), 1,06 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,24-1,30 (m, 5H), 1,39-1,46 (m, 4H), 1,47-1,53 (m, 6H), 1,62-1,82 (m, 5H), 1,83-2,01 (m, 4H), 2,13-2,28 (m, 2H), 2,54 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,55-3,59 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,62-3,69 (m, 8H), 3,69-3,73 (m, 2H), 4,18-4,30 (m, 1H), 4,38-4,50 (m, 1H), 4,95-5,11 (m, 2H), 5,15-5,25 (m, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 25 Ejemplo 40: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (279-2)

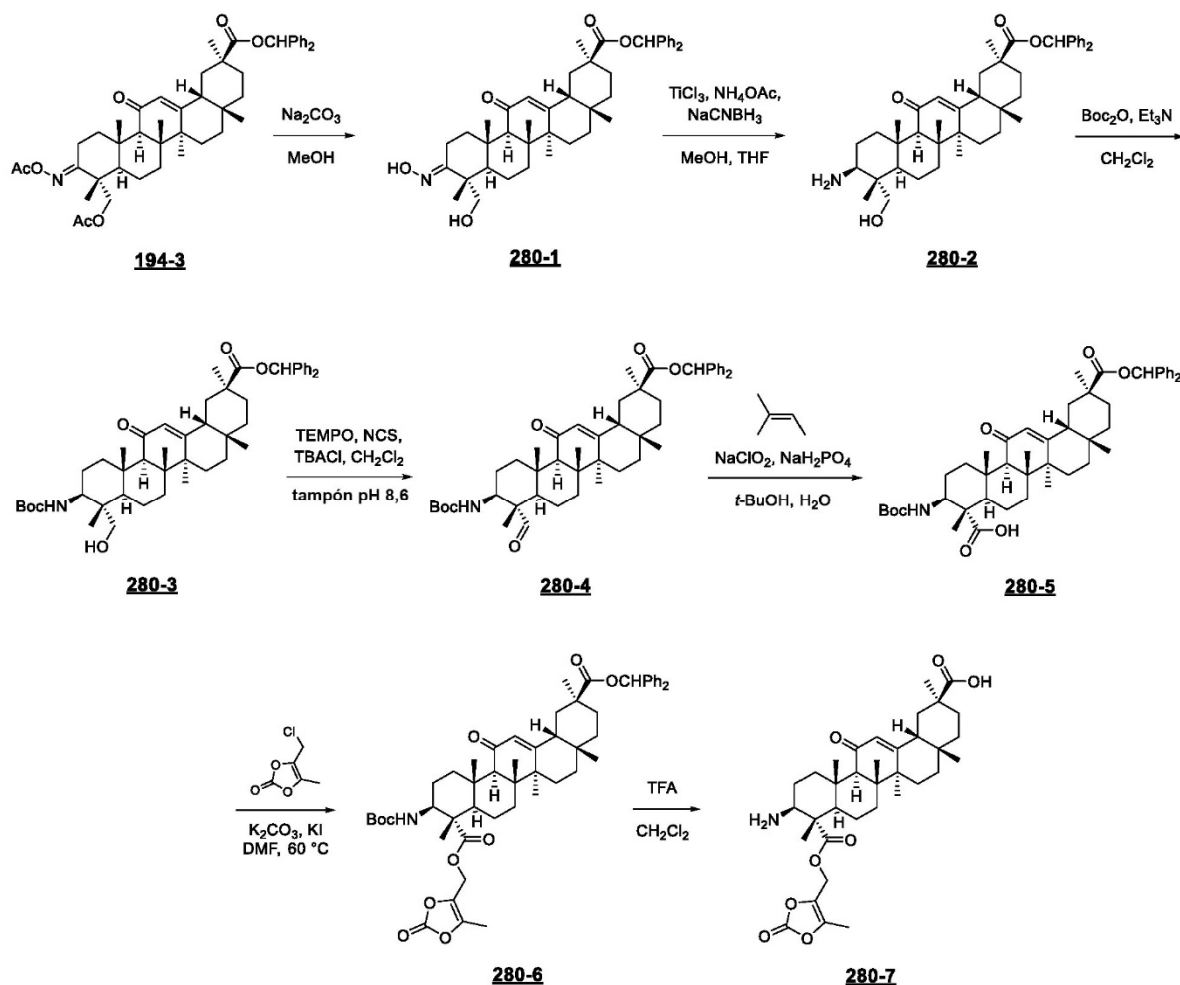


- 30 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzidriolo (279-1) En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 78-1 (100 mg, 1 equiv.), DMF (1 ml), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (38,5 mg, 1,8 equiv.), KI (11,9 mg, 0,5 equiv.) y K₂CO₃ (59,6 mg, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 3 x 20 ml de H₂O y 1 x 20 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 107,5 mg (93 %) de 279-1 como un sólido blanco.

- 40 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(2-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-2-oxoetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (279-2)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 279-1 (107,5 mg, 1 equiv.), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (mantener fase B al 5 % en 0 min, hasta el 68 % en 1 min, hasta el 85 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 34,9 mg (41 %) de 279-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 641,25$; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 0,70 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 0,84 (s, 7H), 1,01 (s, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,22 (s, 4H), 1,36 (s, 4H), 1,39-1,49 (m, 4H), 1,57-1,76 (m, 5H), 1,79-2,09 (m, 4H), 2,19 (s, 4H), 2,33 (s, 1H), 2,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 11,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 18,8$ Hz, 2H), 4,89 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 5,71 (s, 1H).

- 10 Ejemplo 41: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (280-7)



- 15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR,E)-10-(hidroxiimino)-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (280-1) En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 194-3 (3,0 g, 4,45 mmol, 1 equiv.), MeOH (50 ml) y Na_2CO_3 (2,4 g, 22,6 mmol, 5,1 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en 500 ml de CH_2Cl_2 y se ajustó el pH a 4 con HCl acuoso 2 M. La capa orgánica se lavó con 2 x 500 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 2,46 g (94 %) de 280-1 como un sólido amarillo.

- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (280-2) En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujeron 280-1 (2,48 g, 4,20 mmol, 1 equiv.), MeOH (250 ml), NH_4OAc (4,9 g, 63,6 mmol, 15 equiv.), NaBH_3CN (3,2 g, 51 mmol, 12 equiv.), TiCl_3 (18 ml) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de acetato de etilo y el pH se ajustó a 12 con NaOH acuoso 4 M. La capa orgánica se lavó con 3 x 500 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 1,77 g (73 %) de 280-2 bruto como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-(hidroximetil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (280-3) En un matraz de fondo redondo de 3000 ml se introdujeron 280-2 (34,6 g, 53 mmol), CH₂Cl₂ (100 ml), Boc₂O (23,2 g, 106 mmol, 2 equiv.) y Et₃N (36,9 ml, 265 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 1000 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 1000 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 18,3 g (46 %) de 280-3 como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-9-formil-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (280-4) En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se introdujeron 280-3 (27,0 g, 35,9 mmol), CH₂Cl₂ (150 ml), tampón de pH 8,6 (150 ml), TEMPO (28,0 g, 179 mmol, 5 equiv.), TBACl (39,9 g, 144 mmol, 4 equiv.) y NCS (33,6 g, 251 mmol, 7 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción se lavó con 3 x 500 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 19,3 g (72 %) de 280-4 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrido)carbonil)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (280-5)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 280-4 (1,57 g, 2,1 mmol), *t*-BuOH (10 ml), H₂O (5 ml) y 2-metilbut-2-eno (1 ml). A esta suspensión se le añadió NaH₂PO₄ (2,01 g, 16,8 mmol, 8 equiv.) a 0 °C, seguido de NaClO₂ (1,51 g, 16,7 mmol, 8 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 500 ml de CH₂Cl₂. El pH de la solución se ajustó a 4 con HCl acuoso 2 M y después se lavó con 3 x 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 1,67 g (cuant.) de 280-5 bruto como un sólido amarillo.

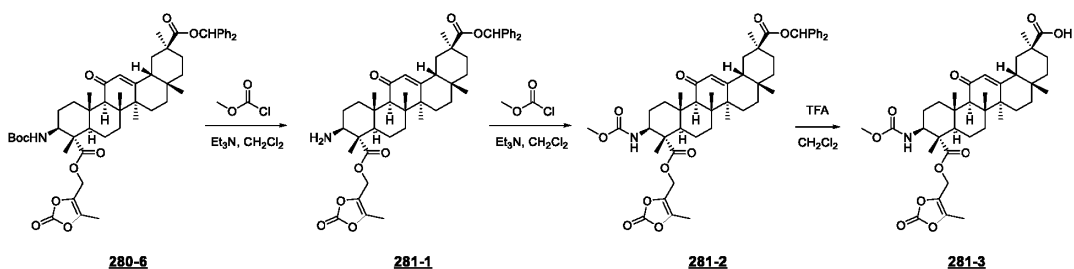
Síntesis del (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (280-6)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 280-5 (1,67 g, 2,18 mmol), DMF (10 ml), 4-(clorometil)-5-metil-2*H*-1,3-dioxol-2-ona (1,62 g, 11 mmol, 5 equiv.), KI (0,36 g, 2,2 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (1,50 g, 11 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 5 x 500 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para proporcionar 1,07 g (56 %) de 280-6 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (280-7)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 280-6 (100 mg, 0,11 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 40 % hasta el 73 % en 7 min); detector, UV. Se obtuvieron 8,5 mg (12 %) de 280-7 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 612,25; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,99-1,11 (m, 2H), 1,13-1,32 (m, 14H), 1,44 (d, J = 18,2 Hz, 7H), 1,49-1,58 (m, 1H), 1,60-1,92 (m, 7H), 1,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,11-2,37 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,81-2,99 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 4,90-4,99 (m, 1H), 5,12-5,28 (m, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 42: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((metoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (281-3)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (281-1)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se introdujeron PH-RDX-013-869-8 (10,1 g, 11,50 mmol, 1 equiv.), DCM (150 ml) y 2,6-dimetilpiridina (6,6 ml, 5,0 equiv.). A continuación se añadió (10,2 g, 46,01 mmol, 4,0 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de HCl 2 M. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. Se obtuvieron 10,0728 g (112,56 %) de 281-1 como un sólido amarillo. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 778,30$; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,62 (s, 3H), 0,83-0,90 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 18,4$ Hz, 7H), 1,12 (s, 4H), 1,13-1,18 (m, 4H), 1,20-1,58 (m, 10H), 1,60-1,73 (m, 3H), 1,75-1,96 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 5H), 2,42 (s, 1H), 2,65 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 11,4, 5,1$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,02-5,14 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,44 (m, 10H), 8,31 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

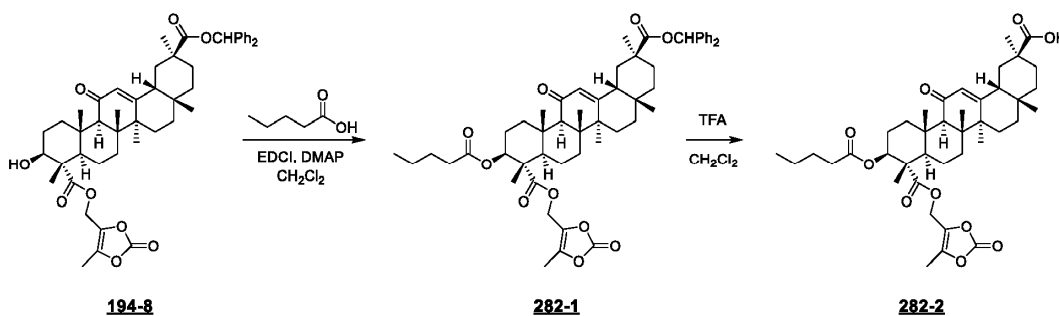
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((metoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (281-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (230 mg, 0,30 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), cloroforniato de metilo (280 mg, 3 mmol, 10 equiv.) y Et_3N (0,33 ml, 2,4 mmol, 8 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 3 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 130 mg (53 %) de 281-2 bruto como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((metoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (281-3)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-2 (100 mg, 0,12 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 43 % hasta el 73 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 24,8 mg (29 %) de 281-3 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 670,15$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,85 (s, 3H), 0,91 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,05-1,34 (m, 16H), 1,33-1,57 (m, 8H), 1,59-1,82 (m, 5H), 1,87 (dd, $J = 12,6, 6,2$ Hz, 2H), 1,97 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 2,11-2,29 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,98 (dd, $J = 12,5, 4,3$ Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H).

Ejemplo 43: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(pentanoiloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (282-2)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(pentanoiloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (282-1)

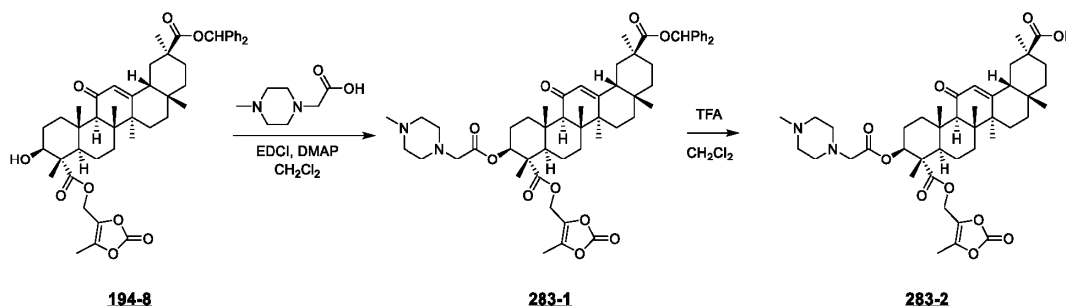
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-8 (120 mg, 0,15 mmol), CH_2Cl_2 (8 ml), ácido pentanoico (0,17 ml), DMAP (75 mg, 0,61 mmol, 4 equiv.) y EDCI (150 mg, 0,78 mmol, 5,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH_2Cl_2 y el pH de la solución se ajustó a 4 con HCl acuoso 2 M. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 115 mg (86 %) de 282-1 bruto como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(pentanoiloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (282-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 282-1 (120 mg, 0,14 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 95 % en 7 min); detector, UV. Se obtuvieron 54,1 mg (53 %) de 282-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 697,20; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 1,06 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,19 (dd, J = 16,9, 15,8 Hz, 14H), 1,27-1,39 (m, 2H), 1,35-1,49 (m, 6H),

1,48-1,60 (m, 2H), 1,61-1,81 (m, 6H), 1,81-2,01 (m, 3H), 2,05 (s, 1H), 2,11-2,29 (m, 7H), 2,58 (s, 1H), 2,77-2,87 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,02 (dd, J = 13,9 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 11,7, 5,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 10 Ejemplo 44: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (283-2)



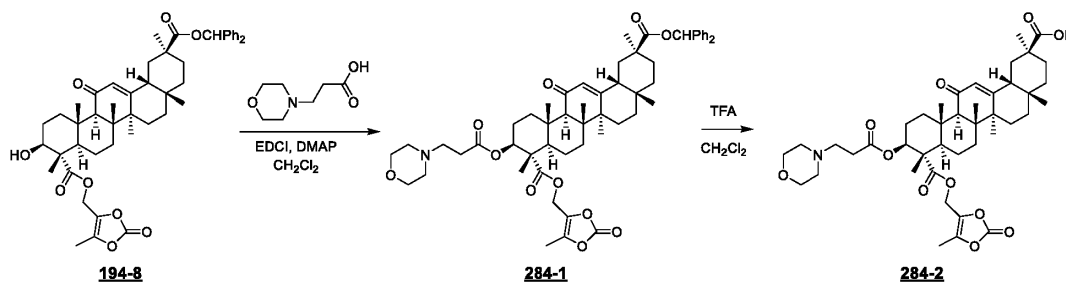
- 15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (283-1)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-8 (120 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (6 ml), ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)acético (240 mg, 1,52 mmol, 10 equiv.), DMAP (94 mg, 0,77 mmol, 5,1 equiv.) y EDCI (300 mg, 1,56 mmol, 10 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂ y el pH de la solución se ajustó a 4 con HCl acuoso 2 M. La mezcla resultante se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 125 mg (88 %) de 283-1 como un sólido blanco.

- 25 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (283-2)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 283-1 (125 mg, 0,14 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 30 % hasta el 68 % en 7 min); detector, UV. Se obtuvieron 59,5 mg (58 %) de 283-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 753,25; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,98-1,30 (m, 17H), 1,30-1,53 (m, 8H), 1,54-2,09 (m, 10H), 2,12-2,28 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,63-3,03 (m, 8H), 3,34 (s, 3H), 4,94 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 11,7, 4,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 35 Ejemplo 45: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((3-morfolinopropanoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (284-2)



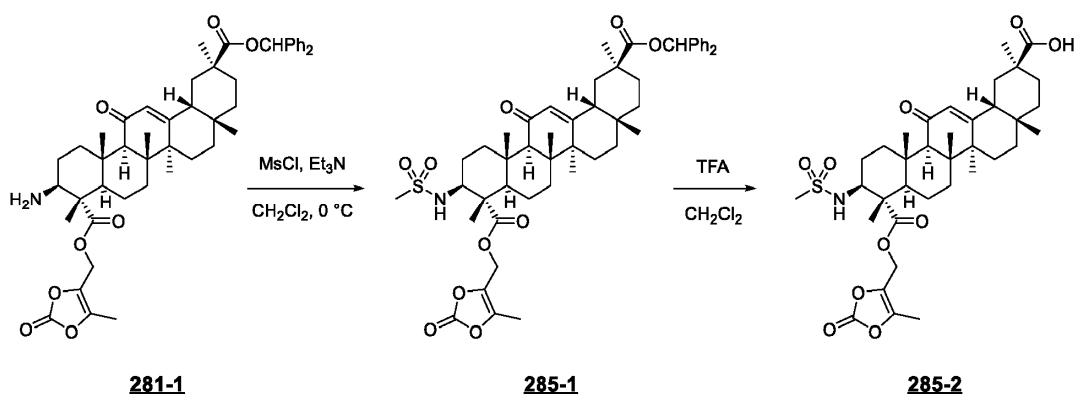
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((3-morfolinopropanoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (284-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-8 (150 mg, 0,19 mmol), CH_2Cl_2 (8 ml), ácido 3-(morfolino-4-il)propanoico (310 mg, 1,95 mmol, 10 equiv.), DMAP (75 mg, 0,61 mmol, 3,2 equiv.) y EDCI (200 mg, 1,04 mmol, 5,4 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH_2Cl_2 y el pH de la solución se ajustó a 4 con HCl acuoso 2 M. La mezcla resultante se lavó con 3 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 143 mg (81 %) de 284-1 bruto como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((3-morfolinopropanoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (284-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 284-1 (143 mg, 0,16 mmol), CH_2Cl_2 (139 ml) y TFA (13,9 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 35 % hasta el 75 % en 7 min); detector, UV. Se obtuvieron 10,3 mg (8 %) de 284-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 754,45$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,85 (s, 3H), 0,94-1,30 (m, 16H), 1,44 (d, $J = 18,7$ Hz, 7H), 1,67-2,08 (m, 9H), 2,14-2,30 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,72-2,98 (m, 3H), 3,15-2,30 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,40-3,50 (m, 3H), 3,65-4,28 (m, 4H), 4,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 5,23 (dd, $J = 11,6, 5,1$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 46: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(metilsulfonamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (285-2)



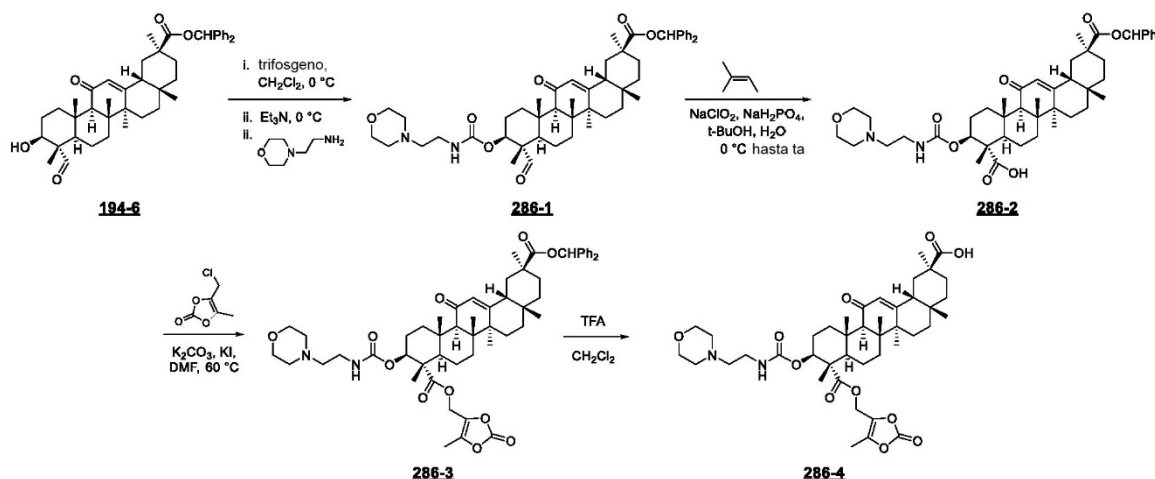
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(metilsulfonamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (285-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (230 mg, 0,30 mmol) y CH_2Cl_2 (6 ml), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml) y después Et_3N (0,3 ml, 2,2 mmol, 7,3 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 3 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 201 mg (79 %) de 285-1 bruto como un sólido amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(metilsulfonamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (285-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 285-1 (200 mg, 0,23 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 5 % hasta el 45 % en 5 min, hasta el 61 % en 10 min); detector, UV. Se obtuvieron 16,2 mg (10 %) de 285-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 690,05$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,85 (s, 3H), 0,92 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 1,00-1,31 (m, 16H), 1,31-1,49 (m, 7H), 1,56-1,81 (m, 6H), 1,81-2,01 (m, 3H), 2,08-2,30 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,82 (dt, $J = 13,6, 3,5$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,76 (dd, $J = 11,9, 4,9$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 47: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((2-morfolinoetil)carbamoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (286-4)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-formil-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((2-morfolinoetil)carbamoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (286-1) En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-6 (190 mg, 0,29 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml), seguido de trifosgeno (69 mg, 0,23 mmol, 0,8 equiv.) a 0 °C. A esta suspensión se añadió Et₃N(0,081 ml, 0,58 mmol, 2 equiv.) gota a gota. Después de 1 hora, se añadió 2-(morfolin-4-il)etan-1-amina (380 mg, 2,9 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 170 mg (72 %) de 286-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-3-(((2-morfolinoetil)carbamoil)oxi)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (286-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 286-1 (170 mg, 0,21 mmol), t-BuOH (6 ml), H₂O (2 ml) y 2-metilbut-2-eno (0,5 ml), seguido de la adición de NaH₂PO₄ (250 mg, 2,1 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. A esta suspensión se le añadió NaClO₂ (190 mg, 2,1 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 168 mg (97 %) de 286-2 como un sólido blanco.

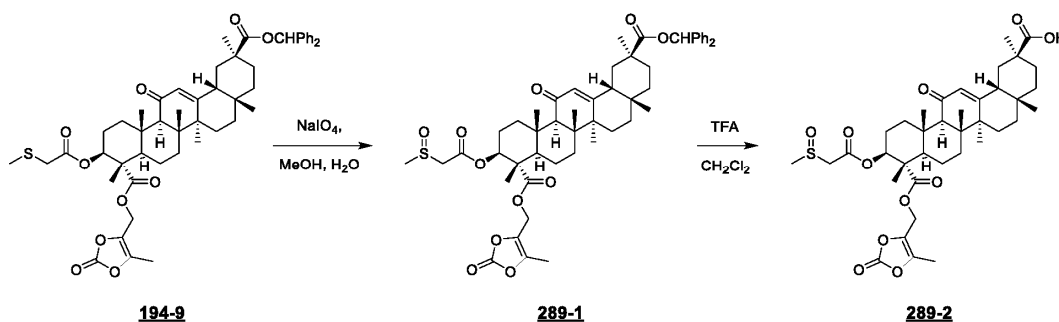
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((2-morfolinoetil)carbamoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (286-3)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 286-2 (210 mg, 0,26 mmol), DMF (8 ml), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (200 mg, 1,35 mmol, 5,3 equiv.), KI (43 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ (180 mg, 1,3 mmol, 5,1 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. La suspensión de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 5 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 108 mg (45 %) de 286-3 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((2-morfolinoetil)carbamoil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (286-4)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 286-3 (108 mg, 0,12 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 32 % hasta el 49 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 4,0 mg (4 %) de 286-4 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 769,25; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,99 (s, 1H), 1,07 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,11-1,37 (m, 15H), 1,38-1,40 (m, 7H), 1,62-1,83 (m, 6H), 1,83-1,94 (m, 3H), 2,12-2,28 (m, 5H), 2,57 (s, 1H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 3H), 3,35-1,42 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 3,69-3,84 (m, 2H), 3,97-4,21 (m, 2H), 4,92-5,10 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 48: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metilsulfinil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (289-2)

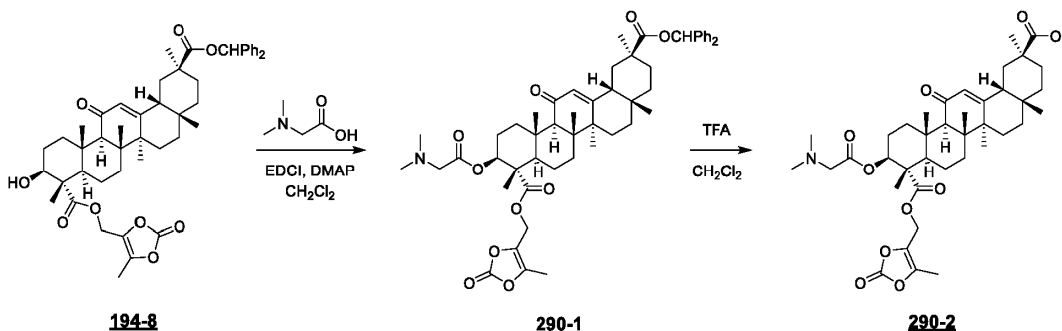


Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(2-(metilsulfinil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (289-1)

- 5 Una mezcla de 194-9 (100 mg, 0,12 mmol) y NaIO₄ (27,1 mg, 0,13 mmol, 1,1 equiv.) en MeOH y H₂O (0,11 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc 5:1) para obtener 289-1 (110 mg, cuant.) como un sólido amarillo claro.
- 10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-(metilsulfinil)acetoxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (289-2)

- Una mezcla de 289-1 (110 mg, 0,12 mmol) y TFA (0,1 ml, 1,35 mmol, 11 equiv.) en CH₂Cl₂ se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 51 % hasta el 62 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvo 289-2 (27,7 mg, 31 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 717; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,62 (s, 1H), 5,31 (dd, *J* = 11,4, 5,4 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 14,3, 5,3 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,30-2,10 (m, 5H), 1,97 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 1,94-1,62 (m, 8H), 1,53-1,36 (m, 7H), 1,34-1,12 (m, 14H), 1,07 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 0,99 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 49: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((dimetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (290-2)



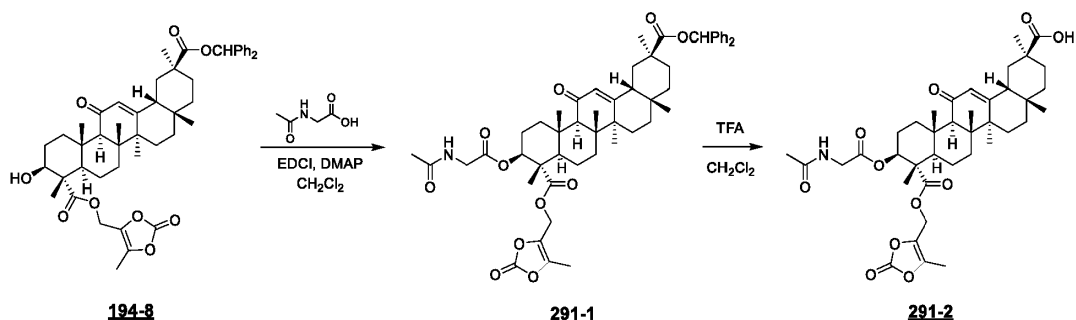
- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((dimetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (290-1)

- En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 194-8 (140 mg, 0,18 mmol), ácido 2-(dimetilamino)acético (185 mg, 1,8 mmol, 10 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (84 mg, 0,69 mmol, 4 equiv.), CH₂Cl₂ (2,5 ml) y EDCI (175 mg, 0,91 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol (12/1) para proporcionar 100 mg (64 %) de 290-1 como un sólido amarillo claro.
- 30

- Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((dimetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (290-2)
- 35

Una mezcla de 290-1 (100 mg, 0,12 mmol) y TFA (0,1 ml, 1,35 mmol, 12 equiv.) en CH_2Cl_2 se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (60 ml/min; gradiente: B al 30 % hasta B al 60 % en 8 min; 254 nm; Tr: 6,27 min). El residuo se volvió a purificar por TLC preparativa para obtener 290-2 (26,6 mg, 33 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 698,05$; RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 5,64 (s, 1H), 5,45-5,31 (m, 1H), 5,10 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,95 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,89 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,22 (s, 5H), 1,92 (d, $J = 32,7$ Hz, 5H), 1,82-1,66 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 12,1$ Hz, 7H), 1,28 (s, 5H), 1,25-1,14 (m, 9H), 1,14-0,95 (m, 2H), 0,86 (s, 3H).

- 10 Ejemplo 50: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((acetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (291-2)



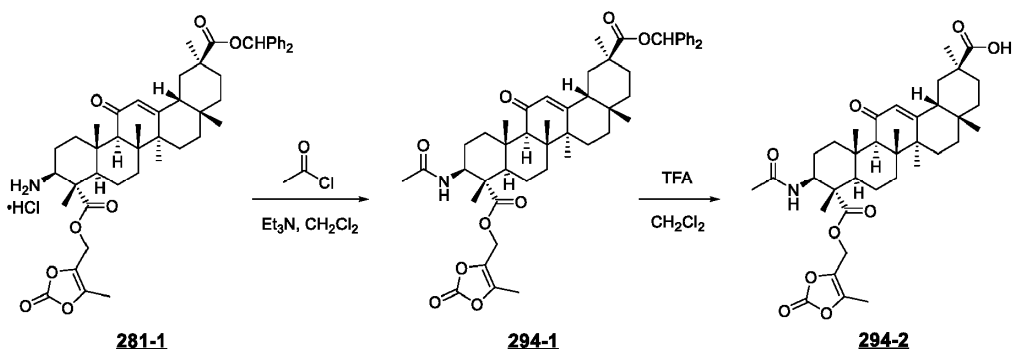
- 15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((acetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (291-1)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 194-8 (140 mg, 0,18 mmol), ácido 2-acetamidoacético (110 mg, 0,94 mmol, 5 equiv.), 4-dimetilaminopiridina (84 mg, 0,69 mmol, 4 equiv.), CH_2Cl_2 (2,5 ml) y EDCI (175 mg, 0,91 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH_2Cl_2 /metanol (13/1) para proporcionar 170 mg (cuant.) de 291-1 como un sólido amarillo claro.

- 20 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((acetilglicil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (291-2)

- 25 Una mezcla de 291-1 (170 mg, 0,19 mmol) y TFA (0,15 ml, 2 mmol, 10 equiv.) en CH_2Cl_2 se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil A: agua (TFA al 0,05 %), fase móvil B: CH_3CN ; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: B al 30 % hasta B al 65 % en 8 min; 254 nm; Tr: 5,54 min. El residuo se volvió a purificar por TLC preparativa para obtener 291-2 (27,1 mg, 20 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 712$; RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 5,63 (s, 1H), 5,23 (dd, $J = 10,9$, 5,7 Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,85 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,21 (s, 5H), 2,04 (d, $J = 16,2$ Hz, 5H), 1,88 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 1,74 (dd, $J = 21,5$, 11,7 Hz, 6H), 1,45 (d, $J = 12,5$ Hz, 7H), 1,21 (t, $J = 13,0$ Hz, 15H), 1,08 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 0,96 (s, 1H), 0,86 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 51: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico



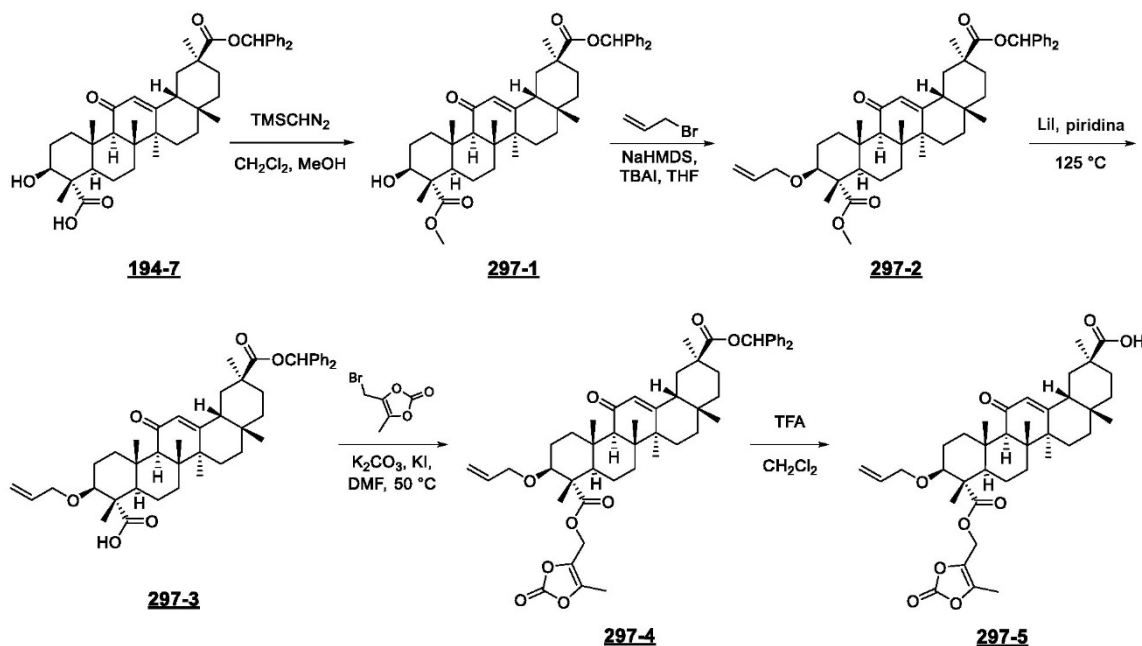
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (294-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron la sal HCl de 281-1 (200 mg, 0,26 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml), Et₃N (0,29 ml, 2,1 mmol, 8 equiv.) y cloruro de acetilo (0,18 ml, 10 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 150 mg (71 %) de 294-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (294-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 294-1 (100 mg, 0,12 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 19-150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 40% hasta el 73 % en 7 min); detector, uv. Se obtuvieron 14,1 mg (17 %) de 294-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 654,15; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,61 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,27-2,11 (m, 5H), 2,05 (s, 1H), 1,97 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,89 (s, 4H), 1,87-1,72 (m, 5H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,47 (s, 4H), 1,42 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 1,40-1,36 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,21-1,13 (m, 12H), 1,06 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 0,90 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 52: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(aliloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (297-5)



Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-3-hidroxi-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (297-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-7 (200 mg, 0,30 mmol), CH₂Cl₂ (5 ml, 0,06 mmol, 0,2 equiv.), MeOH (2,5 ml, 0,08 mmol, 0,26 equiv.) y TMSCHN₂ (1 ml, 0,01 mmol, 0,03 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 200 mg (98 %) de 297-1 como un sólido incoloro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(aliloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (297-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 297-1 (292 mg, 0,43 mmol), bromuro de alilo (103 mg, 0,85 mmol, 2 equiv.), TBAI (79,3 mg, 0,21 mmol, 0,5 equiv.), THF (0,4 ml) y NaHMDS (0,429 ml, 0,85 mmol, 2 M en THF, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 150 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 190 mg (61 %) de 297-2 como un sólido incoloro.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-3-(aliloxi)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (297-3)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 297-2 (220 mg, 0,31 mmol), yoduro de litio (426 mg, 3,18 mmol, 10,4 equiv.) y piridina (5 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 días a 125 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el pH de la solución se ajustó a 5 con 1 M HCl acuoso. La mezcla se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol (10:1) para proporcionar 110 mg (51 %) de 297-3 como un sólido blanco.

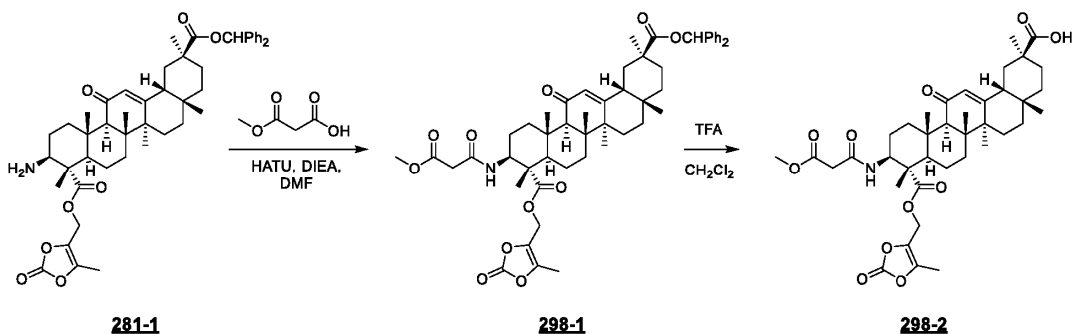
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(aliloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (297-4)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 297-3 (110 mg, 0,16 mmol), 4-(bromometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (68,8 mg, 0,36 mmol, 2,3 equiv.), K₂CO₃ (64,5 mg, 0,47 mmol, 3 equiv.), KI (12,9 mg, 0,08 mmol, 0,5 equiv.) y DMF (5 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 80 mg (63 %) de 297-4 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(aliloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (297-5)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 297-4 (190 mg), TFA (1 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 70 % hasta el 84 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 33,6 mg (22 %) de 297-5 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 653; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 4H), 1,08-1,28 (m, 15H), 1,28-1,51 (m, 7H), 1,51-1,80 (m, 5H), 1,85-2,02 (m, 4H), 2,05 (s, 1H), 2,09-2,38 (m, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,81 (dd, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 3,72-3,88 (m, 2H), 4,05 (dd, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 3,72-3,88 (m, 2H), 4,05 (ddt, *J* = 13,2, 5,4, 1,6 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,02-5,26 (m, 3H), 5,61 (s, 1H), 5,70-5,90 (m, 1H).

Ejemplo 53: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (298-2)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (298-1)

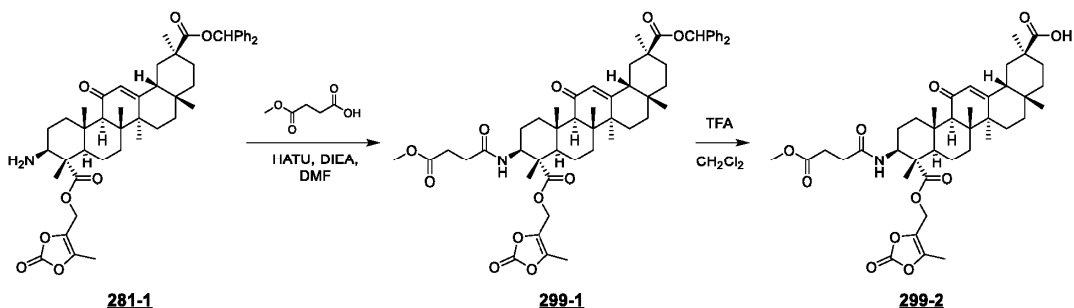
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (200 mg, 0,26 mmol), DMF (5 ml), ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico (150 mg, 1,27 mmol, 5 equiv.), iPr₂EtN (0,17 ml, 1,03 mmol, 4 equiv.) y HATU (390 mg, 1,03 mmol, 4 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 4 x 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 230 mg (cuant.) de 298-1 bruto como un aceite amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (298-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 298-1 (230 mg, 0,26 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 52 % hasta el 63 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 40,3 mg (20,53 %) de 298-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 712,25; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,91 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,14-1,22 (m, 12H), 1,22-1,30 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 7H), 1,48-1,58 (m, 1H), 1,59-2,03 (m, 8H), 2,09-2,30 (m, 5H), 2,59 (s, 1H), 2,81 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,29 (dd, J = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 54: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (299-2)



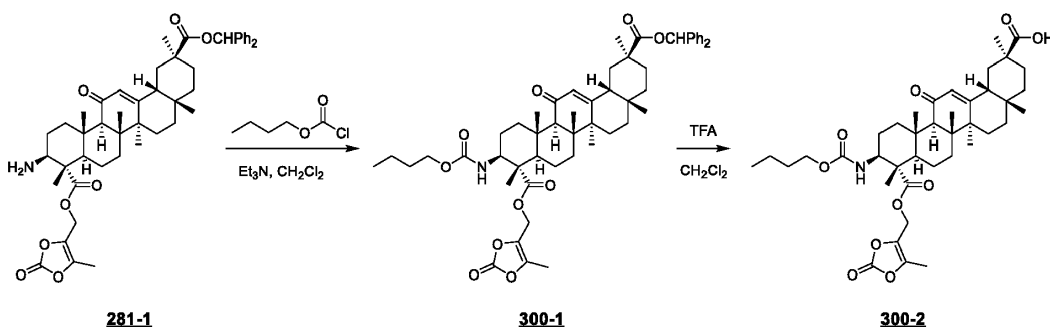
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (299-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (200 mg, 0,26 mmol), DMF (5 ml), ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (170 mg, 1,3 mmol, 5 equiv.), iPr₂EtN (0,17 ml, 1,03 mmol, 4 equiv.) y HATU (390 mg, 1,03 mmol, 4 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 3 x 50 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 238 mg (cuant.) de 299-1 bruto como un aceite amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (299-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 299-1 (238 mg, 0,27 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 55 % hasta el 66 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 52,5 mg (26 %) de 299-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 726,25; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 4H), 1,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,12-1,32 (m, 14H), 1,33-1,56 (m, 8H), 1,59-1,99 (m, 8H), 2,11-2,27 (m, 5H), 2,34-2,49 (m, 2H), 2,48-2,66 (m, 3H), 2,76-2,84 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,25 (dd, J = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H).

Ejemplo 55: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (300-1)

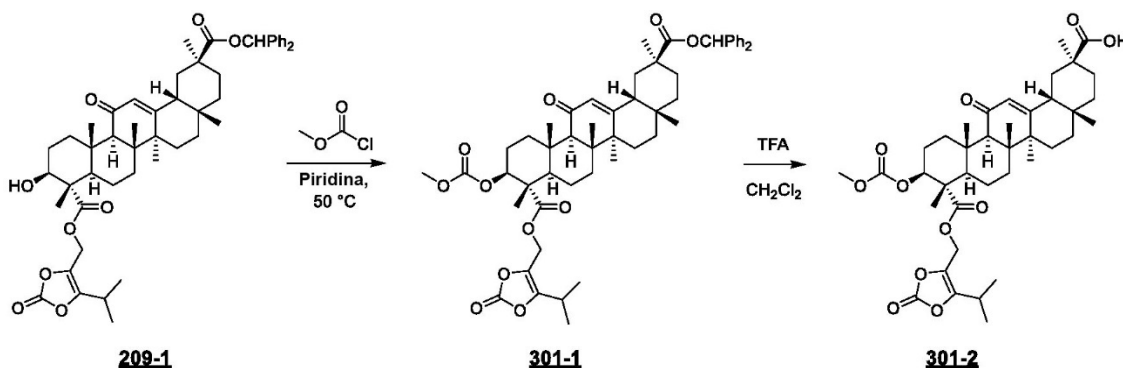


Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (300-1)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (200 mg, 0,26 mmol), CH_2Cl_2 (5 ml), cloroformato de *n*-butilo (180 mg, 1,32 mmol, 5 equiv.) y Et_3N (0,054 ml, 0,39 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 3 x 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 215 mg (90 %) de 300-1 como un semisólido amarillo.
- 10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (300-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 300-1 (215 mg, 0,24 mmol), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 73 % hasta el 85 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 41,0 mg (22 %) de 300-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 712,25$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,85 (s, 3H), 0,86-1,02 (m, 4H), 1,03-1,09 (m, 1H), 1,10-1,18 (m, 9H), 1,19-1,31 (m, 5H), 1,33-1,50 (m, 9H), 1,52-1,82 (m, 8H), 1,83-1,94 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,05-2,27 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,91-4,05 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 5,01 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,61 (s, 1H).

Ejemplo 56: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((metoxicarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (301-2)



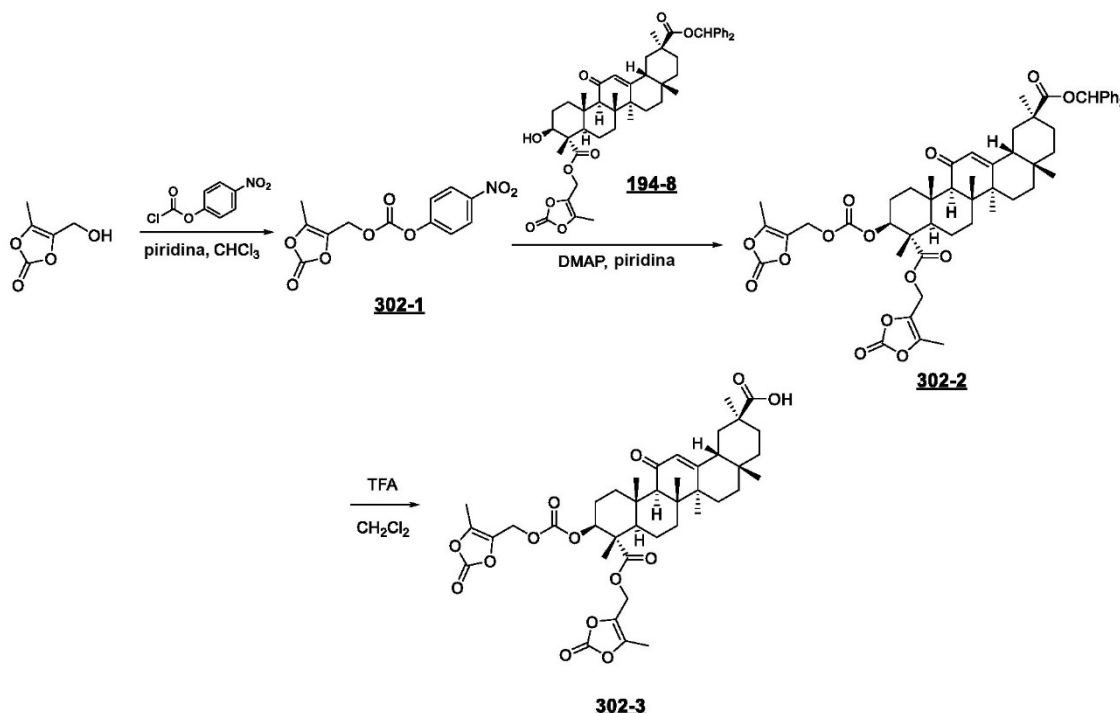
- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((metoxicarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (300-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 209-1 (190 mg, 0,24 mmol), piridina (5 ml) y cloroformato de metilo (0,109 g, 1,2 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 3 días a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 3 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 95 mg (48 %) de 301-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((metoxicarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (301-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 301-1 (180 mg, 0,22 mmol), TFA (1 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 70 % hasta el 90 % en 8 min). Se obtuvieron 49,8 mg (35 %) de 301-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 671; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,13-1,30 (m, 21H), 1,41-1,57 (m, 7H), 1,58-1,73 (m, 4H), 1,78-1,88 (m, 3H), 2,00 (dd, *J* = 21,8, 13,0 Hz, 3H), 2,22 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,91 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,02 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,85 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,95-5,10 (m, 2H), 5,75 (s, 1H).

Ejemplo 57: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (302-3)



Síntesis de carbonato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo y (4-nitrofenilo) (302-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 4-(hidroximetil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (3 g, 23 mmol), cloroformato de 4-nitrofenilo (5 g, 24,8 mmol, 1,08 equiv.), cloroformo (100 ml) y piridina (2 g, 25,3 mmol, 1,1 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 1,8 g (26 %) de 302-1 como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (302-2)

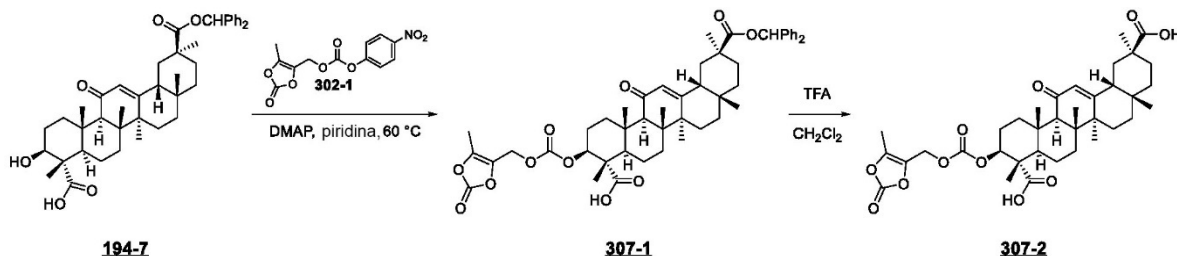
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-8 (150 mg, 0,19 mmol), 302-1 (113 mg, 0,38 mmol, 2 equiv.), piridina (5 ml) y DMAP (164 mg, 0,38 mmol, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 100 de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 90 mg (50 %) de 302-2 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (302-3)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 302-2 (180 mg, 0,19 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 73 % hasta el 77 % en 5 min); detector, UV. Se obtuvieron 31,8 mg (21 %) de 302-3 como un sólido blanco. MS

(ES, m/z): $[M+H]^+ = 770$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,85 (s, 3H), 1,01-1,33 (m, 16H), 1,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 7H), 1,56-1,73 (m, 4H), 1,75-1,89 (m, 3H), 2,03 (d, $J = 10,4$ Hz, 3H), 2,21 (d, $J = 4,8$ Hz, 7H), 2,45 (s, 1H), 2,93 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,78-5,11 (m, 5H), 5,75 (s, 3H).

Ejemplo 58: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (307-2)



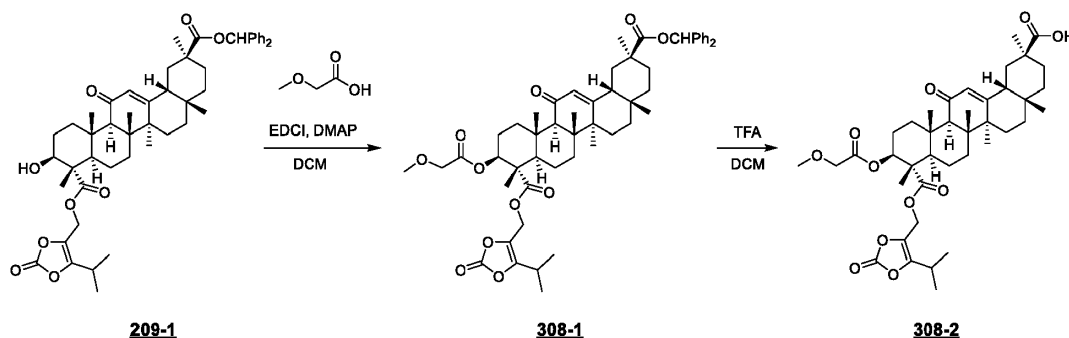
Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-3-((((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (307-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 302-1 (66 mg, 0,22 mmol), 194-7 (60 mg, 0,09 mmol, 0,4 equiv.), piridina (5 ml) y DMAP (76 mg, 0,44 mmol, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 12 min a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 2 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 30 mg (17 %) de 307-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico (307-2)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 307-1 (170 mg, 0,21 mmol), TFA (1 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 50 % hasta el 55 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 6,7 mg (4,9 %) de 307-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 657,06$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,86 (s, 3H), 1,07-1,29 (m, 17H), 1,45 (d, $J = 11,6$ Hz, 8H), 1,59-2,02 (m, 10H), 2,01-2,29 (m, 6H), 2,57 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,07 (dd, $J = 11,2, 5,6$ Hz, 1H), 5,63 (s, 1H).

Ejemplo 59: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-metoxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (308-2)



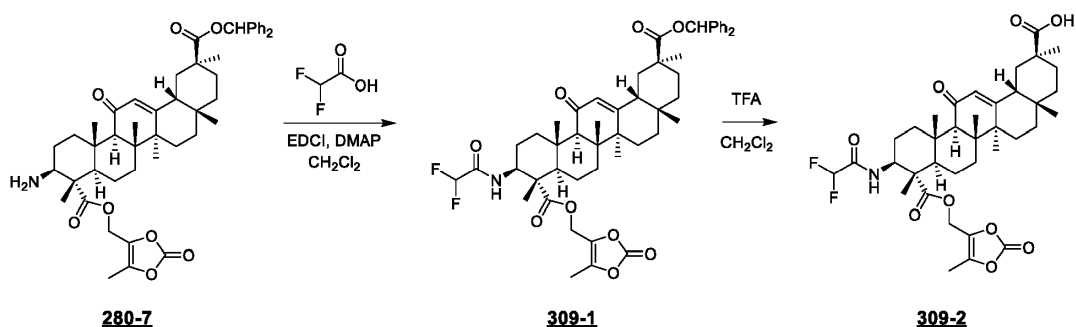
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-metoxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (308-1)

Se agitaron ácido 2-metoxiacético (667 mg, 7,4 mmol, 20 equiv.), DMAP (908,3 mg, 7,4 mmol, 20 equiv.) y EDCI (1,07 mg, 5,6 mmol, 15 equiv.) en CH_2Cl_2 durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió 209-1 (300 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 y la reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl acuoso 1 M y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH 7:1) para obtener 308-1 (200 mg, 61 %) como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(2-metoxiacetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (308-2)

Se agitaron 308-1 (300 mg, 0,34 mmol) y TFA (0,3 ml, 4,04 mmol, 12 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa en las siguientes condiciones: Columna: Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 70 % hasta el 90 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvo 308-2 (104,9 mg, 43 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 713,05; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,62 (s, 1H), 5,28 (dd, *J* = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,09 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,85 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,27-2,10 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,85 (t, *J* = 14,9 Hz, 3H), 1,80-1,66 (m, 5H), 1,47 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 14,2 Hz, 4H), 1,32-1,22 (m, 6H), 1,20 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 0,96 (s, 1H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 60: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (309-2)



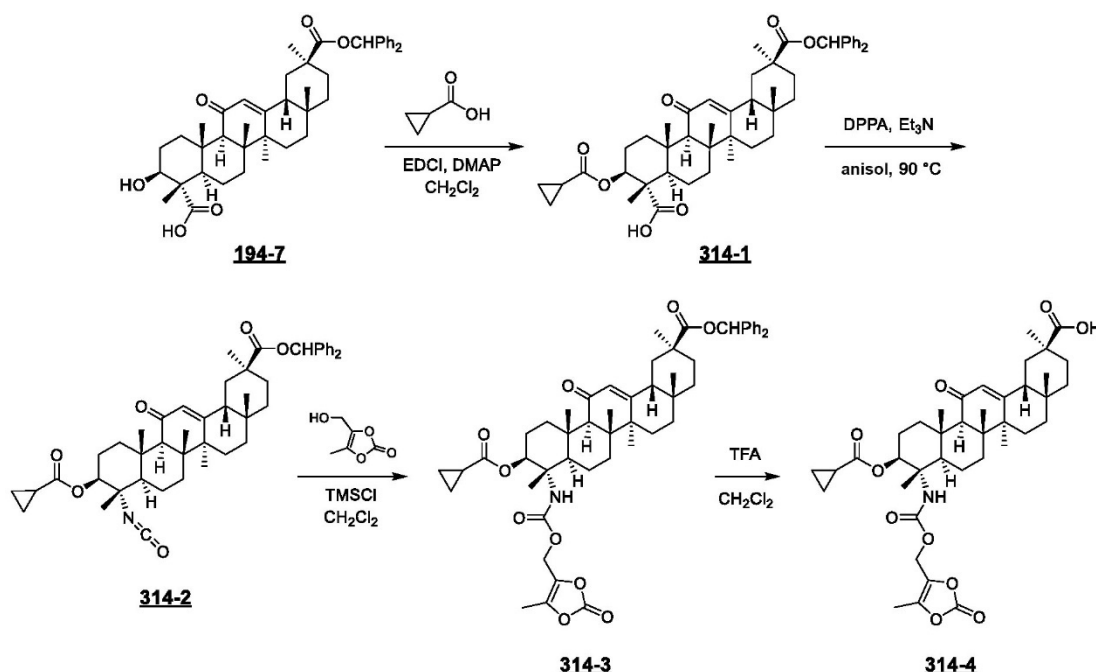
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (309-1)

Se añadió EDCI (246,4 mg, 10 equiv.) a 280-7 (100 mg, 1 equiv.), ácido 2,2-difluoroacético (0,0323 ml, 4 equiv.) y DMAP (15,6 mg, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) y la suspensión de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 113 mg (100 %) de 309-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,2-difluoroacetamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (309-2)

Se agitaron 309-1 (186 mg, 1 equiv.) y TFA (1 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 58 % hasta el 62 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 63,8 mg (43 %) de 309-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 690,15; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,83 (s, 3H), 0,90 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,13-1,20 (m, 12H), 1,25 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,38-1,57 (m, 8H), 1,59-2,00 (m, 8H), 2,10-2,27 (m, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,82 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,29 (dd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,93 (t, *J* = 27,0 Hz, 1H).

Ejemplo 61: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (314-4)



Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-3-((ciclopropanocarbonil)oxi)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (314-1)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 194-7 (600 mg, 0,9 mmol), CH₂Cl₂ (6 ml), DMAP (220 mg, 1,8 mmol, 2 equiv.), EDCI (432 mg, 2,25 mmol, 2,50 equiv.) y ácido ciclopropanocarboxílico (232 mg, 2,7 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivarse mediante la adición de HCl. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con 3 x 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂:metanol (10:1) para proporcionar 170 mg (26 %) de 314-1 como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-isocianato-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrilo (314-2)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 8 ml se introdujeron 314-1 (170 mg, 0,23 mmol), anisole (1,9 ml), Et₃N (0,05 ml, 0,35 mmol, 1,5 equiv.) y DPPA (0,075 ml, 0,35 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1,5 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró y se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (5:1) para proporcionar 140 mg (83 %) de 314-2 como un sólido amarillo.

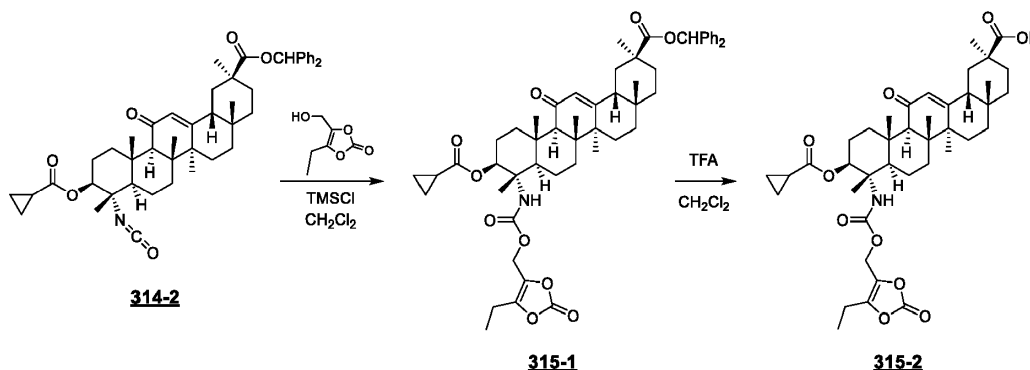
- 20 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrilo (314-3)

- 25 En un matraz de fondo redondo de 8 ml se introdujeron 314-2 (120 mg, 0,16 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml, 0,04 mmol, 0,22 equiv.), TMSCl (0,071 ml) y 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxolan-2-ona (63,6 mg, 0,48 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró para obtener 100 mg (71 %) de 314-3 bruto como un aceite amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (314-4)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 8 ml se introdujeron 314-3 (30 mg, 0,04 mmol), CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, SunFire C18 OBD, 5 µm, 19 mm x 250 mm; caudal: 20 ml/min; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 60 % hasta el 69 % 16 min); detector, 254 nm. Se obtuvieron 6,5 mg (22 %) de 314-4 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 696; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 0,87 (d, J = 8,8 Hz, 5H), 0,96 (dt, J = 8,1, 4,3 Hz, 2H), 1,06 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,12-1,22 (m, 10H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,31-1,53 (m, 8H), 1,59 (tt, J = 8,1, 3,6 Hz, 2H), 1,64-1,79 (m, 4H), 1,80-2,12 (m, 4H), 2,20 (s, 5H), 2,50 (s, 1H), 2,82 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,70 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 11,2, 5,5 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H).

Ejemplo 62: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (315-2)



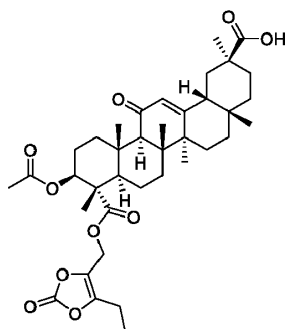
- 5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (315-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 314-2 (0,76 g, 1 mmol), CH₂Cl₂ (12 ml), TMSI (0,68 mg, 0,006 mmol, 6 equiv.) y 4-etil-5-(hidroximetil)-2H-1,3-dioxol-2-ona (0,60 mg, 0,004 mmol, 4 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró para obtener 0,6 g de 315-1 bruto en forma de un aceite de color canela.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (315-2)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 315-1 (0,6 g, 0,685 mmol), CH₂Cl₂ (15 ml) y TFA (2 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 70 % en 10 min); detector, UV. Se obtuvieron 306 mg de 315-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 710; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄)
- 20 δ 0,86 (d, *J* = 9,7 Hz, 7H), 1,04-1,31 (m, 17H), 1,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 8H), 1,57 (s, 3H), 1,65-1,81 (m, 4H), 1,81-1,98 (m, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,30 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,59 (q, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,75 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 5,59 (d, *J* = 14,6 Hz, 2H).

Ejemplo 63: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (316-1)

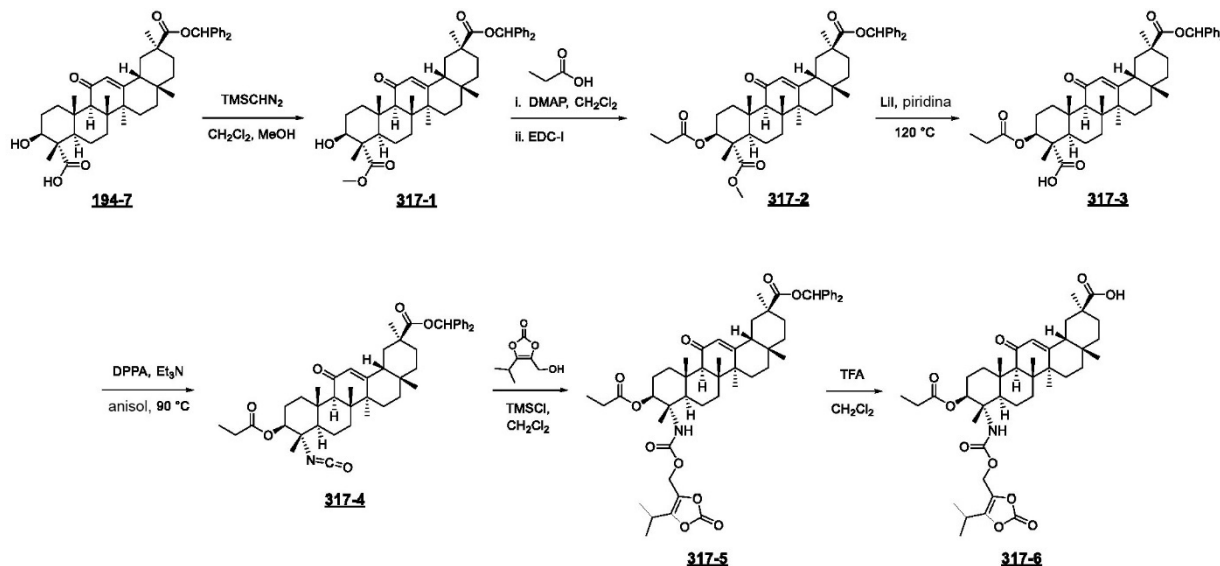


Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (316-1)

- 30 El compuesto del título se preparó con 4-(bromometil)-5-etil-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 209-3. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18 Column, 30 x 150mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 70 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 99,9 mg (62 %) de 316-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ =

669; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 0,85 (s, 3H), 0,96 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,07 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,18-1,25 (m, 12H), 1,27 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 1,33-1,49 (m, 6H), 1,66-1,83 (m, 6H), 1,86 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 3H), 2,79-2,88 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 11,7, 5,0$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 5 Ejemplo 64: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (317-6)



- 10 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (317-1)

Se añadió (trimetilsilil)diazometano (1 ml) a 194-7 (200 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) y MeOH (2,5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar 200 mg (98 %) de 317-1 como un sólido blanco, utilizado directamente en la siguiente etapa.

- 15 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (317-2)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 317-1 (500 mg, 1 equiv.), CH_2Cl_2 (4 ml), ácido propanoico (0,164 ml, 3 equiv.), DMAP (180 mg, 2 equiv.) y EDCI (211 mg, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:5 para proporcionar 480 mg de 317-2 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-3-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (317-3)

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 317-2 (540 mg, 1 equiv.), piridina (7 ml) y Lil (98 mg, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 120 °C. La suspensión de la reacción se concentró, se lavó con 3 x 100 ml de HCl 0,5 M y 3 x 100 ml de salmuera. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 480 mg de 317-3 bruto como un sólido amarillo.

- 30 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-isocianato-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (317-4)

- 35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 317-3 (340 mg, 1 equiv.), anisole (4 ml), Et_3N (0,1 ml, 1,5 equiv.) y DPPA (0,152 ml, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La suspensión de la reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:7 para proporcionar 300 mg de 317-4 como un sólido amarillo.

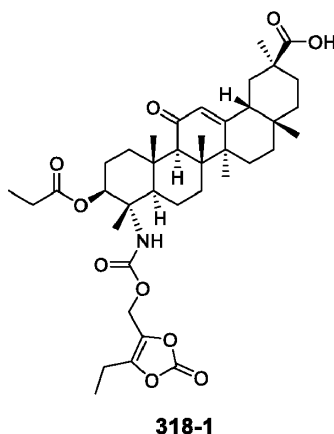
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (317-5)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 317-4 (130 mg, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml), clorotrimetilsilano (0,094 ml, 6 equiv.) y 4-(hidroximetil)-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-2-ona (115 mg, 4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se concentró para obtener 160 mg de 317-5 bruto como un aceite amarillo.

10 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)ácido -
1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (317-6)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 317-5 (120 mg, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se concentró y purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD, 30*150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 74 % hasta el 78 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 66,1 mg de 317-6 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 712; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,60 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 4,80 (t, J = 13,5 Hz, 1H), 3,08 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 4H), 1,58 (s, 1H), 1,44 (d, J = 9,6 Hz, 7H), 1,31-1,17 (m, 9H), 1,21-1,06 (m, 12H), 1,05 (s, 1H), 0,85 (s, 3H).

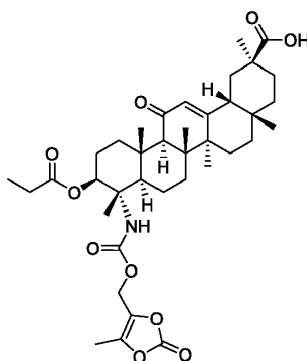
20 Ejemplo 65: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (318-1)



25 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propioniloxi)ácido -
1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (318-1)

- 30 El compuesto del título se preparó con 317-4 y 4-etil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 317-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 60 % hasta el 79 % en 8 min); detector, UV, para proporcionar 37,2 mg de 318-1 como un sólido blanco. El producto se probó en el ensayo descrito en el ejemplo 112 mostrando una pCl₅₀ de 7,45 en comparación con el metabolito de ácido correspondiente ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propanoiloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico, con una pCl₅₀ de 6,4 y el metabolito de amina posterior ácido
- 35 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-amino-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico, que tiene una pCl₅₀ inferior a 5. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 698; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,62 (s, 2H), 4,86 (s1H), 4,74 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,61 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,31 (q, J = 7,9 Hz, 3H), 2,22 (s, 2H), 1,93 (d, J = 16,9 Hz, 3H), 1,77 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,44 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 1,29-1,05 (m, 22H), 0,86 (s, 5H).

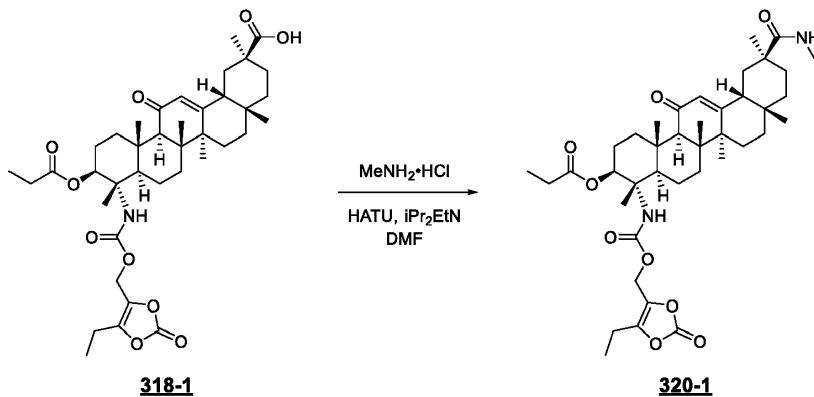
40 Ejemplo 66: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-((((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (319-1)

**319-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-((((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-(propioniloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (319-1)

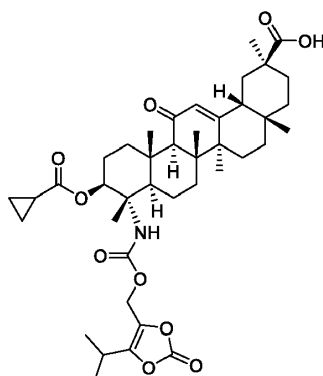
- 5 El compuesto del título se preparó con 317-4 y 4-metil-5-(hidroximetil)-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 317-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 30 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 68 % hasta el 71 % en 8 min); detector, UV, para proporcionar 56,4 mg de 319-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 684; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,61 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,70 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,36-2,23 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,88 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 19,2, 12,8 Hz, 4H), 1,59 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 14,4 Hz, 7H), 1,31 (d, J = 31,1 Hz, 1H), 1,27-1,03 (m, 17H), 0,86 (s, 3H).

- 15 Ejemplo 67: Propionato de (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-4-((((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-11-(metilcarbamoil)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropicen-3-ilo (320-1)

**318-1****320-1**

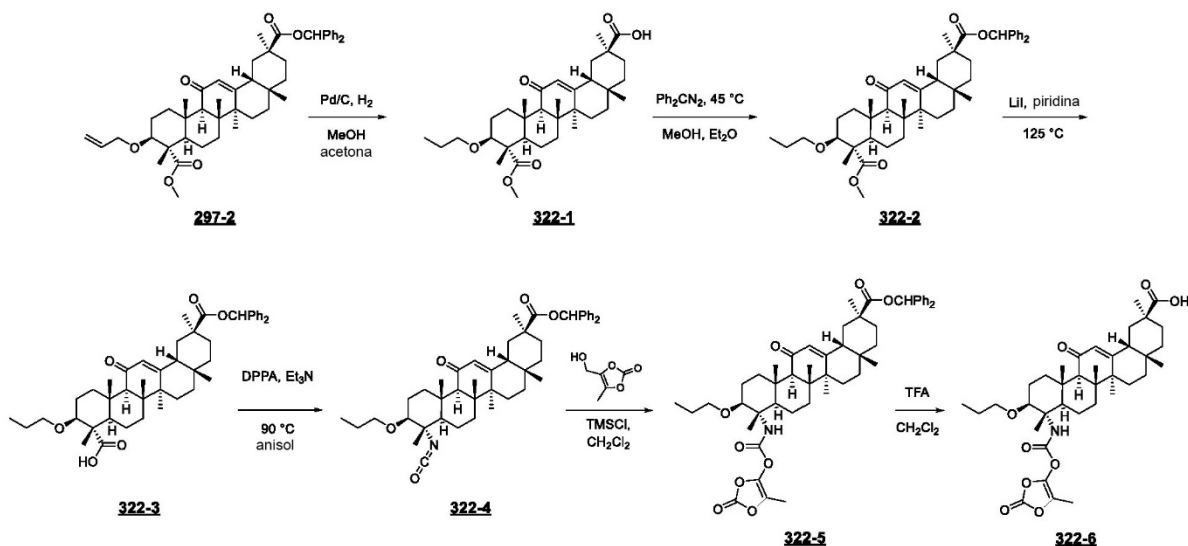
- 20 Síntesis de propionato de (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-4-((((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-11-(metilcarbamoil)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-3-ilo (320-1) En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 318-1 (60 mg, 0,086 mmol), DMF (2 ml), clorhidrato de metilamina (5,8 mg, 0,086 mmol, 1 equiv.), iPr₂EtN (0,07 ml, 0,58 mmol, 5 equiv.) y HATU (49,0 mg, 0,13 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18, fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 55 % hasta el 70 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 38,9 mg de 320-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 711; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,68 (s, 1H), 5,64-5,54 (m, 1H), 4,74 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 2,76 (s, 4H), 2,68-2,54 (m, 3H), 2,31 (q, J = 7,7 Hz, 3H), 2,17 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,93 (t, J = 12,4 Hz, 3H), 1,74 (dd, J = 17,5, 11,0 Hz, 4H), 1,43 (d, J = 16,4 Hz, 9H), 1,29-1,01 (m, 22H), 0,84 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 68: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-((((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (321-1)

**321-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((ciclopropanocarbonil)oxi)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (321-1)

- 5 El compuesto del título se preparó con 314-2 y 4-(hidroximetil)-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 315-2. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 75 % hasta el 86 % en 7 min); detector, 254 nm, para proporcionar 42,3 mg de 321-1 como un sólido blanco.
- 10 MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 724; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,74 (s, 1H), 5,43 (dd, *J* = 11,8, 5,3 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,02 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,82 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 1,70-1,53 (m, 3H), 1,44 (s, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,29-1,23 (m, 8H), 1,22 (s, 1H), 1,20-1,12 (m, 9H), 1,06 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 0,97 (s, 2H), 0,88 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 0,86 (s, 4H).
- 15 Ejemplo 69: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (322-6)



- 20 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(metoxycarbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (322-1)

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron metanol (5 mg), 297-2 (315 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.), Pd/C (al 10 %, 152 mg, 1,4 mmol, 3,3 equiv.) y acetona (5 ml). El recipiente se cargó con H₂ gaseoso y la suspensión de la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 287 mg de 322-1 bruto como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (322-2)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujeron metanol (4 ml), 322-1 (287 mg, 0,52 mmol, 1 equiv.), éter (2 ml) y Ph_2CN_2 (300 mg, 1,5 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a 45 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (10:1) para proporcionar 284 mg (76 %) de 322-2 como un sólido blanco.

10 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-3-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (322-3)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron piridina (5 ml), 322-2 (284 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) y Lil (526 mg, 3,9 mmol, 10 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 días a 125 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 90 ml de acetato de etilo y se lavó con 30 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 280 mg de 322-3 como un sólido amarillo.

- 20 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-isocianato-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (322-4)
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron anisol (5 ml), 322-3 (287 mg, 0,4 mmol, 1 equiv.), Et_3N (102,4 mg, 1 mmol, 2,5 equiv.) y DPPA (189,4 mg, 0,69 mmol, 1,7 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 90 °C y luego se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 158 mg (55 %) de 322-4 como un sólido blanco.

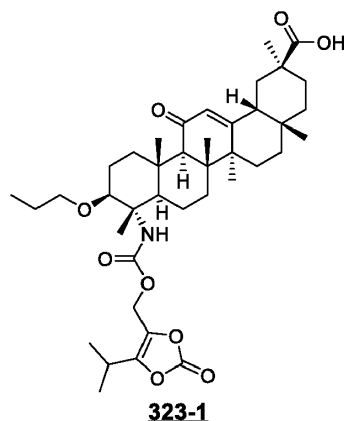
25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (322-5)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron CH_2Cl_2 (3 ml), 322-4 (135 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.), TMSCl (104 mg, 1 mmol, 5 equiv.) y 4-(hidroximetil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (74,6 mg, 0,57 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 2 x 20 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 100 mg (64 %) de 322-5 como un sólido amarillo.

35 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (322-6)

- 40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 322-5 (80 mg, 1 equiv.), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD 30 x 150mm, 5 μm ; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (fase B al 70 % hasta el 75 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 13,9 mg de 322-6 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+$ = 670,4; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 5,61 (s, 1H), 4,91 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,52 (dt, J = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 2H), 1,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,56 (dd, J = 18,8, 10,8 Hz, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 10,4 Hz, 7H), 1,36-1,19 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,93-0,83 (m, 6H).

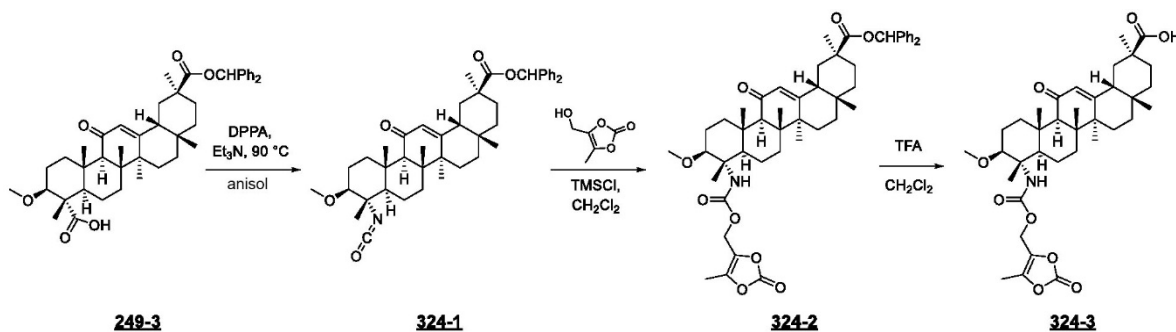
45 Ejemplo 70: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (323-1)



Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-propoxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (323-1)

- 5 El compuesto del título se preparó con 322-4 y 4-(hidroximetil)-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 322-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 30 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 78 % hasta el 84 % en 8 min); detector, 254 nm, para proporcionar 49,9 mg (41 %) de 321-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 698; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,88 (dd, J = 13,5, 6,0 Hz, 6H), 1,02 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 1,11-1,31 (m, 17H), 1,48 (dt, J = 20,1, 6,7 Hz, 8H), 1,58 (s, 3H), 1,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,82-1,99 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,73 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,35 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,52 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 5,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

- 15 Ejemplo 71: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (324-3)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-isocianato-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (324-1)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 8 ml se introdujeron 249-3 (160 mg, 0,24 mmol), anisole (1,6 ml), Et₃N (50 µl, 0,35 mmol, 1,5 equiv.) y DPPA (76 µl, 0,35 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 90 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 140 mg (88 %) de 324-1 como un sólido blanco.

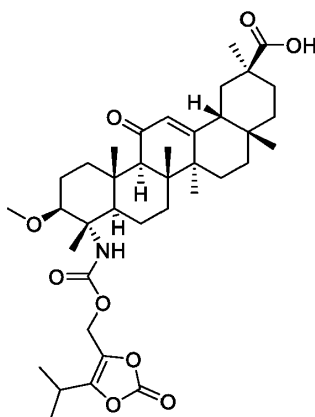
- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (324-2)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 8 ml se introdujeron 324-1 (140 mg, 0,21 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml), TMSCl (89 µl, 5 equiv.) y 4-(hidroximetil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (81 mg, 0,62 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) para proporcionar 150 mg (90 %) de 324-2 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (324-3)

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 324-2 (150 mg, 0,19 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 61 % hasta el 66 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 47,8 mg (40 %) de 324-3 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 642; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,09 (s, 1H), 1,12-1,23 (m, 9H), 1,23-1,37 (m, 1H), 1,44 (d, J = 7,4 Hz, 13H), 1,53-1,81 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,89 (s, 0H), 1,96 (s, 1H), 2,12 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,24 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 7,34 (dt, J = 14,9, 7,5 Hz, 1H).

Ejemplo 72: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (325-1)

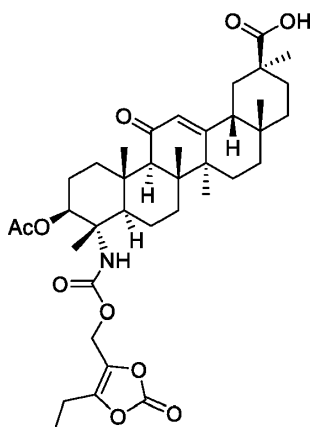


325-1

15 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-10-metoxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (325-1)

20 El compuesto del título se preparó con 324-1 y 4-(hidroximetil)-5-(propan-2-il)-2H-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 324-3. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Xselect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 70 % hasta el 75 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 66,5 mg (52 %) de 325-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 670; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 1,03 (s, 4H), 1,09 (s, 1H), 1,12-1,22 (m, 9H), 1,22-1,37 (m, 8H), 1,43 (d, J = 5,2 Hz, 8H), 1,57 (s, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,76 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 18,4, 7,5 Hz, 2H), 2,23 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,74 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,08 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,96 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,61 (s, 1H).

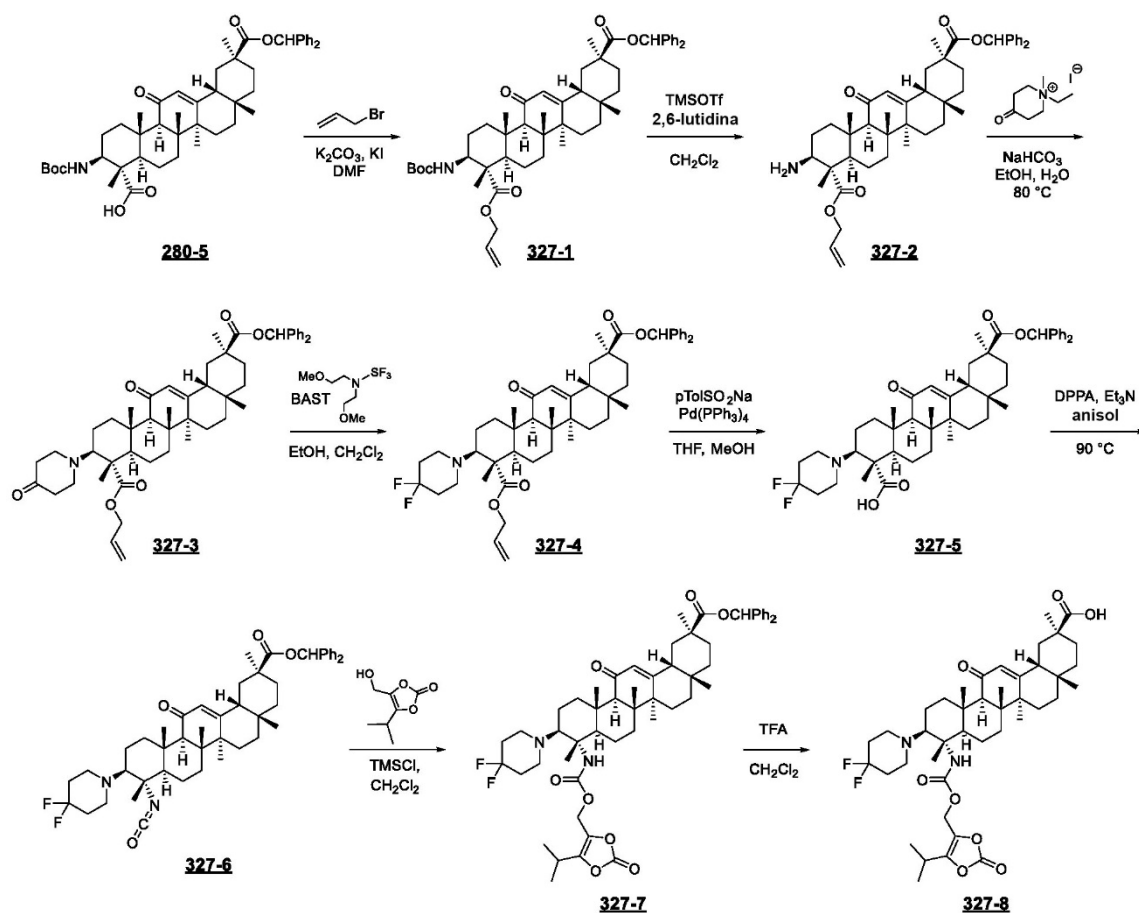
30 Ejemplo 73: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (326-1)

**326-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-acetoxi-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (326-1)

- 5 El compuesto del título se preparó con 254-1 y 4-(hidroximetil)-5-etil-2H-1,3-dioxol-2-ona (preparado según los procedimientos de la bibliografía a partir de Sun *et al.*, Tetrahedron Letters, 2002, 43, 1161-1164) según los procedimientos para sintetizar 255-2. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 63 % hasta el 65 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 39,3 mg de 326-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 684; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,83-0,89 (s, 3H), 1,08-1,34 (m, 18H), 1,40-1,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 7H), 1,67-1,82 (dd, *J* = 11,3, 15,7 Hz, 2H), 1,83-1,98 (m, 4H), 1,98-2,04 (s, 6H), 2,18-2,24 (s, 2H), 2,29-2,39 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,54-2,67 (q, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2,71-2,81 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,70-4,86 (t, *J* = 14,8 Hz, 2H), 5,51-5,65 (m, 2H).

- 15 Ejemplo 74: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (327-8)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (327-1)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 280-5 (600 mg, 0,78 mmol), DMF (6 ml), 3-bromoprop-1-eno (0,27 ml, 4 equiv.), KI (66 mg, 0,4 mmol, 0,5 equiv.) y K_2CO_3 (540 mg, 4 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 300 ml de CH_2Cl_2 , se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 616 mg (98 %) de 327-1 como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (327-2)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 327-1 (616 mg, 0,76 mmol), CH_2Cl_2 (50 ml) y 2,6-lutidina (0,44 ml, 5 equiv.). A esta suspensión se le añadió TMSOTf (679 mg, 3,1 mmol, 4 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 600 mg (cuant.) de 327-2 como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(4-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (327-3)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 327-2 (3 g), yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-io (2,18 g, 2 equiv.), EtOH (3 ml), H_2O (6 ml) y $NaHCO_3$ (850 mg, 2,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 80 °C y luego se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 2,5 g de 327-3 como un sólido amarillo claro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (327-4)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 327-3 (300 mg), BAST (170 mg, 2 equiv.), EtOH (5 mg, 0,3 equiv.) y CH₂Cl₂ (3 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) para proporcionar 210 mg (68 %) de 327-4 como un sólido amarillo.

- 5 Síntesis del ácido (3S,4aS,4aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidroxilo)carbonil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (327-5)

- 10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 327-4 (810 mg), Pd(PPh₃)₄ (700 mg, 0,6 equiv.), pTolSO₂Na (360 mg, 1,4 equiv.), THF (10 ml) y MeOH (30 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ y luego se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂:metanol (10:1) para proporcionar 660 mg (86 %) de 327-5 como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-9-isocianato-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (327-6)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 327-5 (200 mg), DPPA (107 mg, 1,5 equiv.), Et₃N (40 mg, 1,5 equiv.) y anisol (2 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 130 mg (65 %) de 327-6 como un sólido blanco.

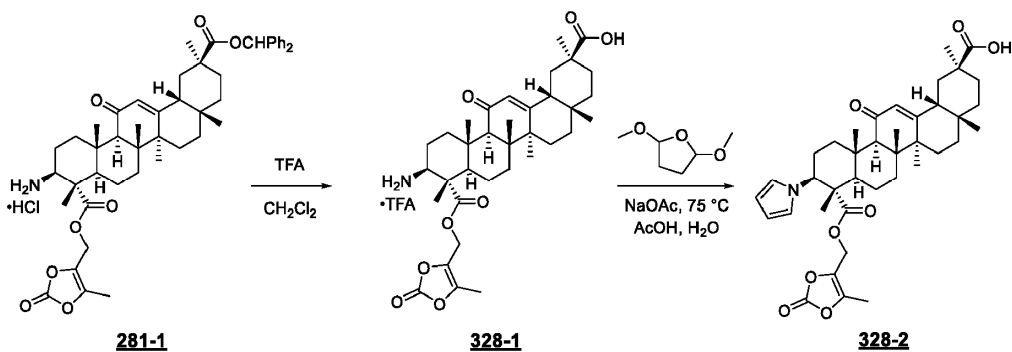
- 20 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (327-7)

- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 327-6 (70 mg), CH₂Cl₂ (3 ml), TMSCl (50 mg, 5 equiv.) y 4-(hidroximetil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona (50 mg, 4,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 100 mg de 327-7 como un aceite incoloro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (327-8)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se introdujeron 327-7 (90 mg), TFA (1 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C₁₈; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 38 % hasta el 45 % en 8 min); detector: UV. Se obtuvieron 4,6 mg (3 %) de 327-8 como un aceite incoloro. MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 759,5; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 0,85 (s, 3H), 1,07 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,14-1,22 (m, 11H), 1,20-1,33 (m, 11H), 1,43 (s, 7H), 1,48 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,71 (q, J = 12,8, 12,4 Hz, 3H), 1,87 (d, J = 14,6 Hz, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,36 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 2,99 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,50 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 4,95 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H).

Ejemplo 75: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(1H-pirrol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (328-2)



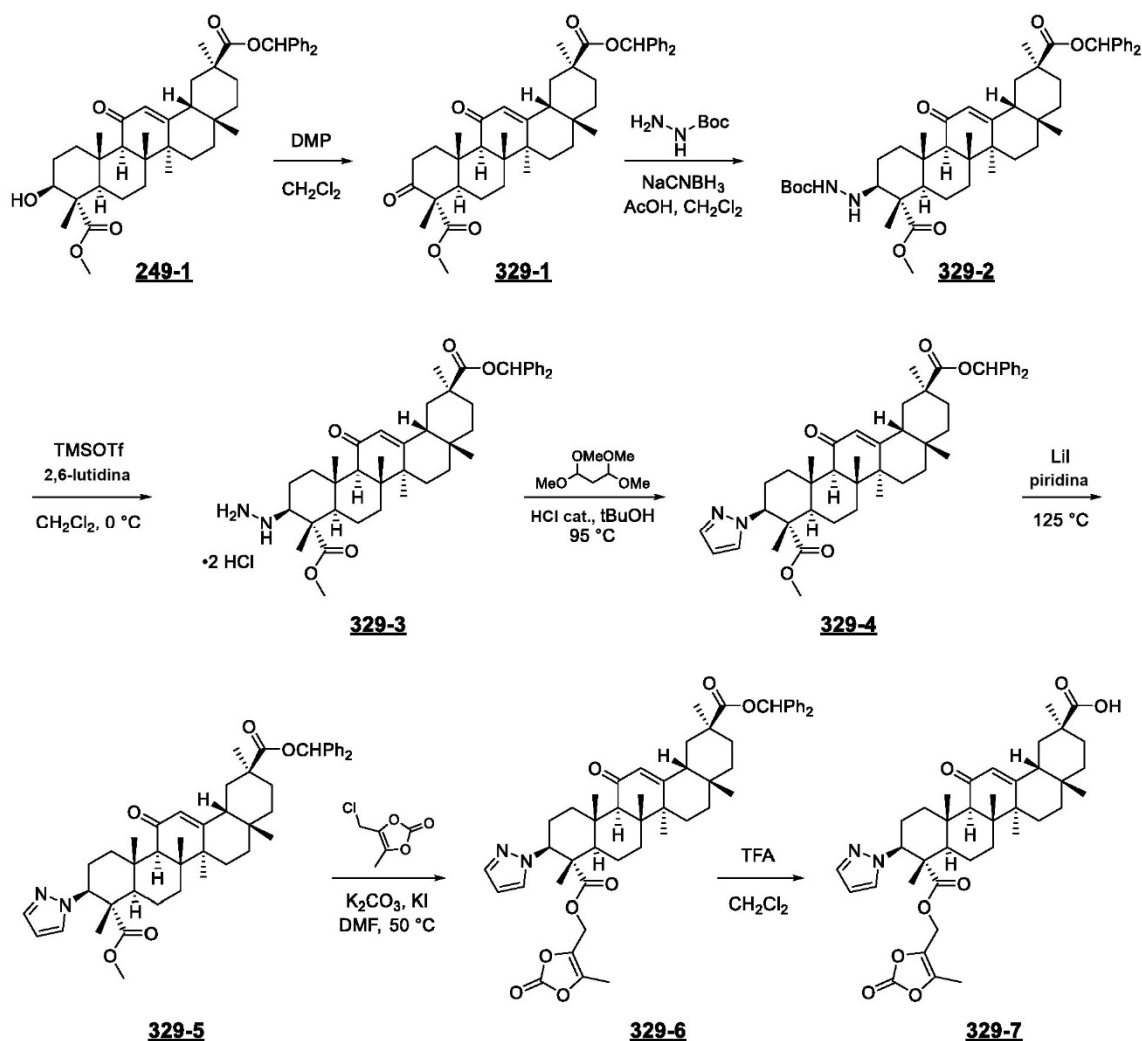
- 40 Síntesis de trifluoroacetato del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (328-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (300 mg, 0,37 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró para proporcionar 270 mg de 328-1 como un sólido amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(1H-pirrol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (328-2)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron NaOAc (20 mg, 0,3 mmol, 1 equiv.), H₂O (2 ml), 328-1 (200 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.), AcOH (0,5 ml) y 2,5-dimetoxioxolano (0,032 ml, 0,31 mmol, 1 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a 75 °C. La mezcla de reacción se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo, se lavó con 2 x 150 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 50 % hasta el 55 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 44,2 mg de 328-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 662; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 6,61 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 5,98 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 5,64 (s, 1H), 5,15 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 13,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 13,0, 3,7 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,39 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,83-1,70 (m, 2H), 1,52-1,24 (m, 12H), 1,19 (d, J = 9,6 Hz, 6H), 1,06 (s, 4H), 0,93 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 0,86 (s, 3H).

Ejemplo 76: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico

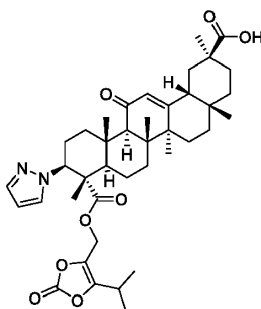


Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (329-1)

- En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 249-1 (3,06 g, 4,5 mmol), CH₂Cl₂ (30 ml) y DMP (3,8 g, 9 mmol, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, ajustando el pH de la solución a 8 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con 2 x 20 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con 3 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 2,5 g (82 %) de 329-1 como un sólido amarillo claro.
- Síntesis de 2-(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazinil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (329-2)
- En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 329-1 (1,0 g, 1,5 mmol), (terc-butoxi)carbohidrazida (211 mg, 1,6 mmol, 1,1 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml) y AcOH (2 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se trató con NaBH₃CN (111 mg, 1,76 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y la reacción se inactivó añadiendo 100 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 9 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con 2 x 100 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 2 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:5 para proporcionar 880 mg (78 %) de 329-2 como un sólido blanco.
- Síntesis de diclorhidrato de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidrazinil-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (329-3)
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 329-2 (850 mg, 1,1 mmol), CH₂Cl₂ (50 ml) y 2,6-lutidina (0,63 ml, 6,4 mmol, 5 equiv.), seguido de la adición de TMSOTf (0,77 ml, 4,3 mmol, 4 equiv.) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (450 ml) y se lavó con 200 ml de HCl 0,07 M en salmuera y después con 1 x 300 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 650 mg (83 %) de 329-3 bruto como un sólido amarillo claro.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (329-4)
- En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 329-3 (800 mg, 1,04 mmol) y t-BuOH (3 ml), 1,1,3,3-tetrametoxipropano (171 mg, 1,04 mmol, 1,0 equiv.), seguido de la adición de HCl conc. (0,33 ml, v/v.: 1/0,11) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 95 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂, se lavó con 2 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El sólido se secó en una estufa a presión reducida y se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:5 para proporcionar 631 mg (79 %) de 329-4 como un sólido blanco.
- Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-3-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (329-5)
- En un tubo sellado de 25 ml se introdujeron 329-4 (400 mg, 0,55 mmol), piridina (4 ml) y Lil (1,11 g, 1,62 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante una noche a 125 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 100 ml de HCl 0,5 M. La capa orgánica se lavó con 2 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 350 mg (89 %) de 329-5 como un sólido amarillo.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (329-6)
- En un vial de 8 ml se introdujeron 329-5 (140 mg, 0,195 mmol), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (44 mg, 0,293 mmol, 1,5 equiv.), DMF (3 ml), KI (16 mg, 0,098 mmol, 0,5 equiv.) y K₂CO₃ (80 mg, 0,59 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de acetato de etilo y la reacción se inactivó añadiendo 20 ml de agua. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 2 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 x 80 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:1 para proporcionar 131 mg (81 %) de 329-6 como un aceite amarillo claro.
- Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (329-7)

En un vial de 8 ml se introdujeron 329-6 (131 mg, 0,16 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml) y TFA (0,3 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X-Select CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 68 % hasta el 70 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 53,3 mg (51 %) de 329-7 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 663; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,86 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,28-1,37 (m, 1H), 1,46 (d, J = 24,2 Hz, 6H), 1,60-1,90 (m, 5H), 1,89 (s, 1H), 1,98 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,25 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

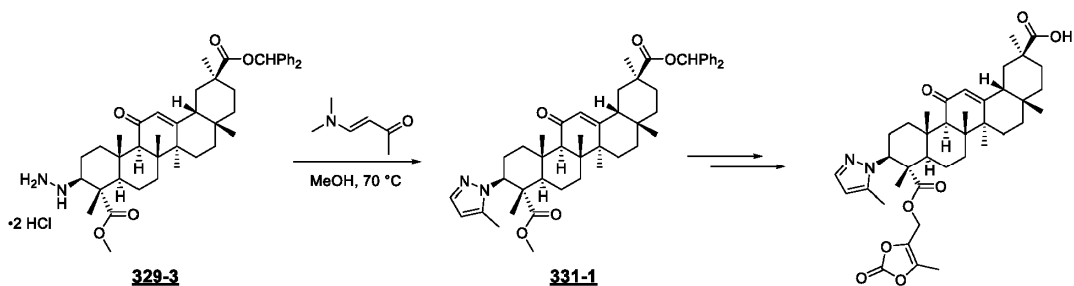
- 10 Ejemplo 77: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (330-1)

**330-1**

- 15 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(1H-pirazol-1-il)ácido - 1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (329-7)

El compuesto del título se preparó con 249-1 y 4-(bromometil)-5-isopropil-1,3-dioxol-2-ona según los procedimientos para sintetizar 329-7. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X-Select CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 73 % hasta el 77 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 46,3 mg de 330-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 692; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,86 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,19-1,33 (m, 12H), 1,31-1,49 (m, 5H), 1,49 (s, 3H), 1,70 (dd, J = 29,2, 13,2 Hz, 2H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,98 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,21 (ddd, J = 27,9, 13,4, 4,2 Hz, 2H), 2,39-2,54 (m, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,09 (p, J = 7,0 Hz, 1H), 4,83 (dd, J = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 13,9 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 13,9 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 6,25 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Ejemplo 78: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (331-2)

**331-2**

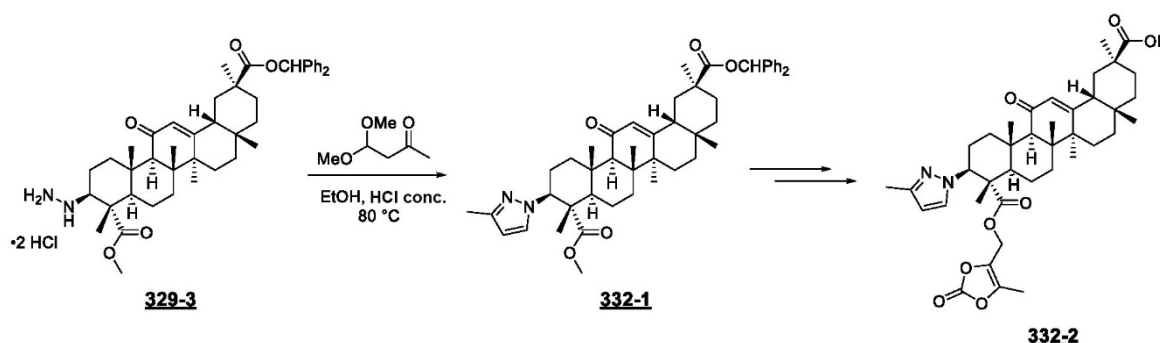
- 30 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (331-1)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 329-3 (800 mg, 1,15 mmol), MeOH (6,8 ml) y (3E)-4-(dimetilamino) but-3-en-2-ona (156 mg, 1,4 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 640 mg de 331-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(5-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (331-2)

El compuesto del título se preparó con 331-1 según los procedimientos para sintetizar 329-7. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X-Select CSH OBD 30 x 150 mm, 5µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (mantenimiento de fase B al 68 % durante 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 49,0 mg de 331-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 677; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,77 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 12,5 Hz, 5H), 1,18 (s, 2H), 1,27 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,62 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 1,72 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 7H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H).

Ejemplo 79: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (332-2)



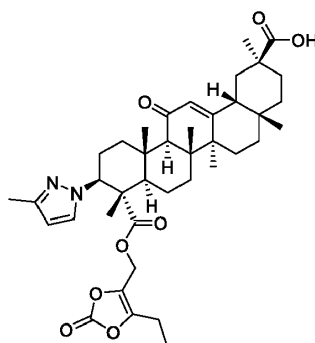
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (332-1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 329-3 (800 mg, 1,15 mmol), 4,4-dimetoxibutan-2-ona (0,25 ml, 1,4 mmol, 1,2 equiv.) y EtOH (25 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a reflujo. Se añadió gota a gota HCl concentrado (0,025 ml) y la suspensión se agitó durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 200 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 2 x 200 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 430 mg de 332-1 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (331-2)

El compuesto del título se preparó con 332-1 según los procedimientos para sintetizar 329-7. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X-Select CSH OBD 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 57 % hasta el 77 % en 9 min); detector, UV. Se obtuvieron 46,7 mg de 332-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 677; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,77 (d, *J* = 3,6 Hz, 7H), 0,87-1,02 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,09-1,15 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 24,6 Hz, 7H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,81 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,12 (d, *J* = 31,2 Hz, 6H), 2,33 (s, 1H), 2,81 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H).

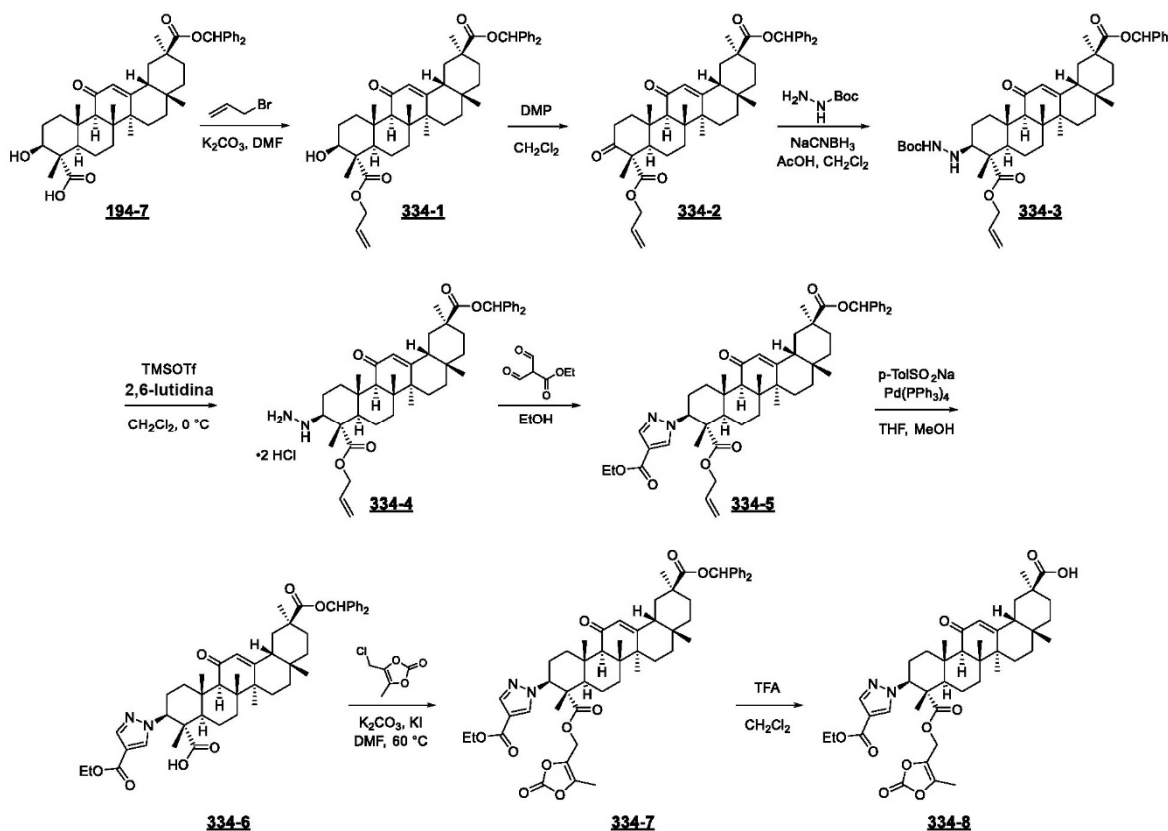
Ejemplo 80: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(propionilo)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (333-1)

**333-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (333-1)

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 329-3 según los procedimientos para sintetizar 332-2. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, X select CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 68 % hasta el 70 % en 8 min); detector, UV, para proporcionar 41,4 mg (34 %) de 333-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 691; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,66-2,54 (m, 3H), 2,50-2,36 (m, 1H), 2,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,91-1,73 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 2H), 1,40-1,33 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 12H), 1,07 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 1,04-0,94 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,94-0,87 (m, 1H), 0,85 (s, 3H).

- 15 Ejemplo 81: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (334-8)



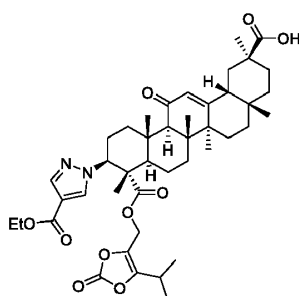
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (334-1)

- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 194-7 (3,0 g), DMF (20 ml), KI (0,37 g, 0,5 equiv.), 3-bromoprop-1-eno (1,557 ml, 4 equiv.) y K_2CO_3 (3,1 g, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 2 x 150 ml de H_2O y 2 x 150 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1) para proporcionar 2,69 g (85 %) de 334-1 como un sólido amarillo claro.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a, 12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alil y 2-benzhidrido (334-2)
- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 334-1 (2,70 g), CH_2Cl_2 (40 ml) y luego DMP (4,86 g, 3 equiv.) en varios lotes a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 3 h y luego se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con 2 x 150 ml de H_2O y 2 x 150 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (15:85) para proporcionar 2,61 g (97 %) de 334-2 como un sólido blanco.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazinil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (334-3)
- En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 334-2 (2,61 g), CH_2Cl_2 (10 ml), AcOH (10 ml) y (terc-butoxi)carbohidrazida (538 mg, 1,1 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se enfrió a 0 °C antes de añadir de modo discontinuo $NaBH_3CN$ (279 mg, 1,2 equiv.). Tras 30 min, el pH de la solución se ajustó a 7 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y la suspensión se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con 2 x 200 ml de H_2O y 2 x 200 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 2,25 g (74 %) de 334-3 como un sólido blanco.
- Síntesis de diclorhidrato de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidrazinil-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (334-4)
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 334-3 (700 mg, 0,85 mmol), CH_2Cl_2 (6 ml), 2,6-lutidina (0,5 ml, 4 equiv.), seguido de TMSOTf (756 mg, 3,4 mmol, 4 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 3 x 200 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 683 mg (cuant.) de 334-4 bruto como un sólido amarillo.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (334-5)
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 334-4 (684 mg, 0,95 mmol), EtOH (6 ml) y 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (144 mg, 1 mmol, 1,05 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (3:7) para proporcionar 567 mg (72 %) de 334-5 como un sólido blanco.
- Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (334-6)
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujeron 334-5 (573 mg, 0,69 mmol), THF (2 ml), MeOH (6 ml), p-TolSO₂Na (500 mg, 2,8 mmol, 4 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (400 mg, 0,35 mmol, 0,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 200 ml de CH_2Cl_2 y el pH de la solución se ajustó a 3 con HCl acuoso 1 M. La mezcla se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH_2Cl_2 :metanol (10:1) para proporcionar 508 mg (93 %) de 334-6 como un sólido amarillo.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (334-7)
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 334-6 (288 mg, 0,37 mmol), DMF (5 ml), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (220 mg, 1,5 mmol, 4 equiv.), KI (30 mg, 0,18 mmol, 0,5 equiv.) y K_2CO_3 (250 mg, 1,8 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con 200 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 248 mg (75 %) de 334-7 como un aceite amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (334-8)

5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 334-7 (248 mg, 0,28 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 60 % hasta el 75 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 67,0 mg (33 %) de 334-8 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 735,3; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 0,87 (d, J = 10,7 Hz, 6H), 0,96 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,24 (d, J = 11,2 Hz, 7H), 1,27-1,40 (m, 9H), 1,40-1,50 (m, 3H), 1,52-1,73 (m, 4H), 1,73-90 (m, 1H), 1,90-2,12 (m, 4H), 2,12-2,31 (m, 5H), 2,51 (s, 1H), 3,09 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,79 (dd, J = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

10 Ejemplo 82: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (335-1)



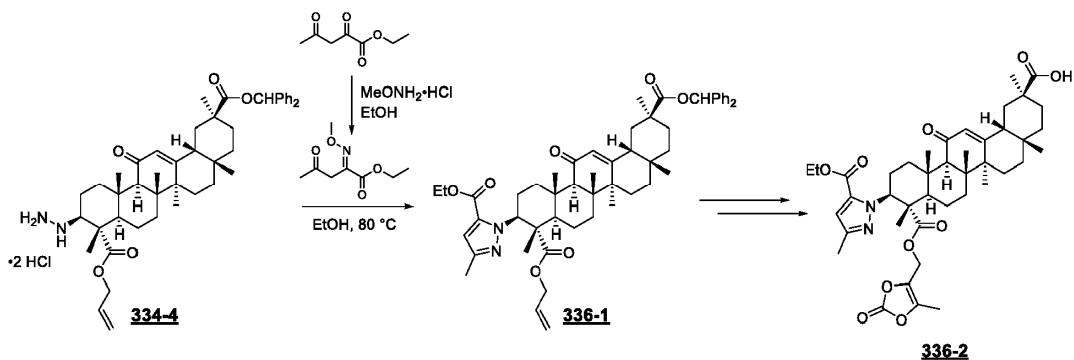
335-1

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (335-1)

20 El compuesto del título se preparó a partir de 194-7 según los procedimientos para sintetizar 334-8.

El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 80 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 86,7 mg (37 %) de 335-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 763,3; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 0,87 (d, J = 11,0 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,19-1,28 (m, 13H), 1,28-1,49 (m, 11H), 1,56-1,77 (m, 4H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,92-2,12 (m, 4H), 2,19-2,33 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 3,01 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,80 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

25 Ejemplo 83: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (336-2)



336-2

Síntesis de (E)-2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujeron 2,4-dioxopentanoato de etilo (2 g), etanol (13,3 ml) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (1,11 g, 1,05 equiv.). La

suspensión de la reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:10) para proporcionar 1,24 g (52 %) de (*E*)-2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

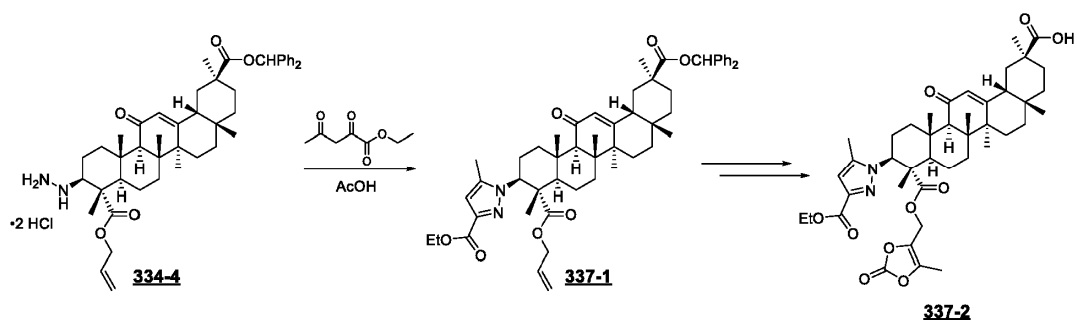
5 Síntesis de (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aR*,9*S*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,12*a*-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-*alil* y 2-benzhidrido (336-1)

10 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se introdujeron 334-4 (375 mg), etanol (10 ml) y (*E*)-2-(metoxiimino)-4-oxopentanoato de etilo (195 mg, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) para proporcionar 318 mg (72 %) de 336-1 como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aR*,9*S*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(5-(etoxicarbonil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,12*a*-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-icosahidropiceno-2-carboxílico (336-2)

15 El compuesto del título se preparó con 336-1 según los procedimientos para sintetizar 334-8. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18 Column, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 67% hasta el producto bruto 69% en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 55,6 mg (51 %) de 336-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 749,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,86 (s, 3H), 0,94 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,08 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,20 (d, *J* = 10,4 Hz, 6H), 1,28 (d, *J* = 10,4 Hz, 7H), 1,33-1,48 (m, 8H), 1,51 (s, 3H), 1,62-1,82 (m, 4H), 1,85-2,09 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,19-2,30 (m, 5H), 2,52-2,68 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,25-4,44 (m, 2H), 4,61 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H).

Ejemplo 84: Ácido (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aR*,9*S*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(3-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,12*a*-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-icosahidropiceno-2-carboxílico (337-2)



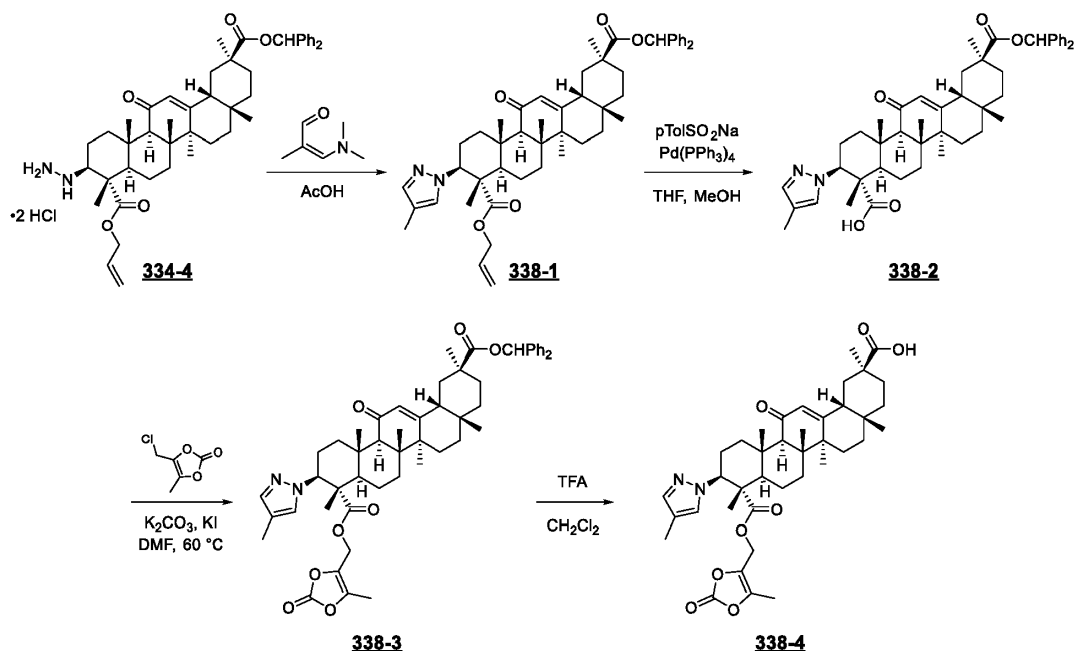
25 Síntesis de (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aR*,9*S*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(3-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,12*a*-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-*alilo* y 2-benzhidrido (337-1)

30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 334-4 (392 mg), ácido acético (4 ml) y 2,4-dioxopentanoato de etilo (0,076 ml, 1 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 2 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) para proporcionar 352 mg (77 %) de 337-1 como un sólido amarillo claro.

35 Síntesis del ácido (2*S*,4*aS*,6*aS*,6*bR*,8*aR*,9*S*,10*S*,12*aS*,12*bR*,14*bR*)-10-(3-(etoxicarbonil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2,4*a*,6*a*,6*b*,9,12*a*-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4*a*,5,6,6*a*,6*b*,7,8,8*a*,9,10,11,12,12*a*,12*b*,13,14*b*-icosahidropiceno-2-carboxílico (337-2)

40 El compuesto del título se preparó con 337-1 según los procedimientos para sintetizar 334-8. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH Prep OBD C18, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 85 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 80,6 mg (52 %) de 337-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 749,30; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,90 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 1,06 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,12-1,50 (m, 24H), 1,52-2,00 (m, 8H), 2,03 (s, 1H), 2,08-2,38 (m, 8H), 2,50-2,78 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,62-4,79 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

Ejemplo 85: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (338-4)



- 5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (338-1)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 334-4 (378 mg, 0,53 mmol), ácido acético (5 ml) y (Z)-3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enal (0,12 ml, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 2 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) para proporcionar 284 mg (70 %) de 338-1 como un sólido amarillo claro.

- 15 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (338-2)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujeron 338-1 (284 mg), THF (2 ml), MeOH (6 ml) y tolueno-4-sulfato de sodio (263 mg, 4 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (213 mg, 0,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂:metanol (10:1) para proporcionar 420 mg (cuant.) de 338-2 como un sólido amarillo.

- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (338-3)

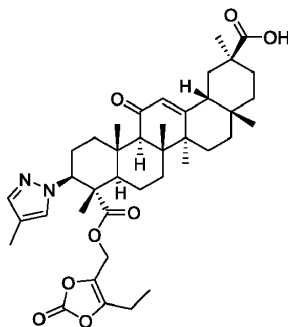
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 338-2 (170 mg), DMF (5 ml), KI (19,3 mg, 0,5 equiv.), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (69 mg, 2 equiv.) y K₂CO₃ (96,4 mg, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 30 min a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 2 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:3) para proporcionar 112 mg (57 %) de 338-3 como un sólido amarillo claro.

- 30 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (338-4)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 338-3 (112 mg), CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, columna XSelect CSH Prep

OBD C18, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 72 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 80,5 mg (89 %) de 338-4 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 677,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,83 (s, 3H), 0,89 (s, 1H), 0,92 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,16 (d, *J* = 14,8 Hz, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,25-1,50 (m, 9H), 1,59-1,99 (m, 8H), 2,03 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,32-2,50 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,96 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

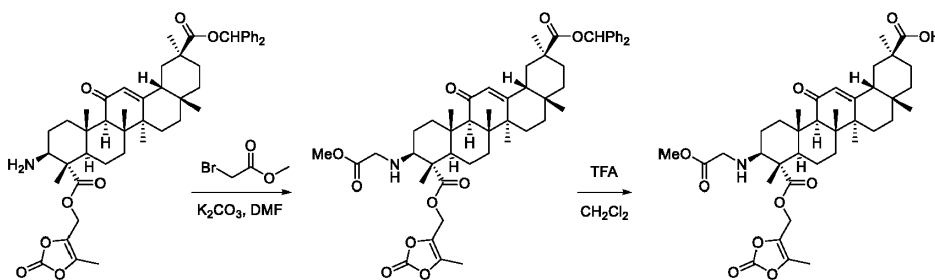
Ejemplo 86: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (339-1)

**339-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (339-1)

El compuesto del título se preparó a partir de 338-2 según los procedimientos para sintetizar 338-4. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65 % hasta el 79 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 29,4 mg (40 %) de 339-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 691,30; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,83 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,18-1,20 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,26-1,44 (m, 7H), 1,46 (s, 3H), 1,59-1,81 (m, 5H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 3H), 2,96 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,72 (dd, *J* = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,12 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

Ejemplo 87: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (341-2)

**281-1****341-1****341-2**

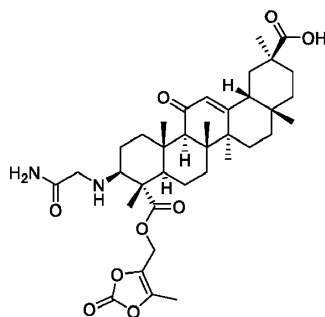
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (341-1)

Se añadió bromoacetato de metilo (33 µl, 0,36 mmol) a una suspensión de 281-1 (150 mg, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (124 mg, 0,90 mmol) en DMF (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 90 minutos, se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró sobre SiO₂ (3 g). La purificación por cromatografía rápida (4 g de SiO₂, EtOAc al 30-70 %/DCM) produjo 341-1 (69 mg).

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (341-2)

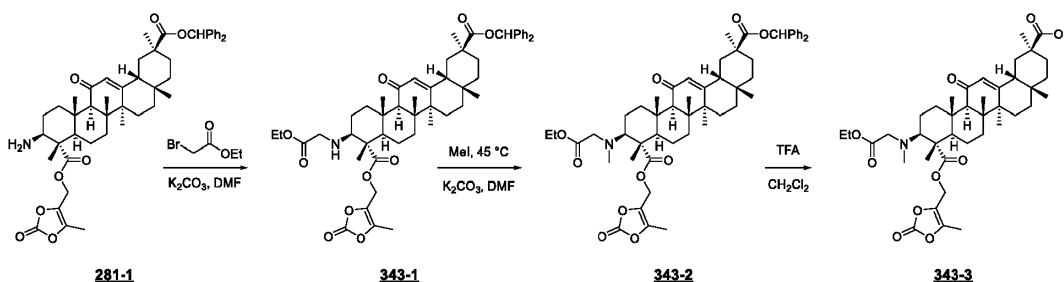
Se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml) a una solución de 341-1 (19 mg, 0,022 mmol) en CH_2Cl_2 (0,30 ml). Tras agitar durante 30 minutos, la solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para obtener una sal TFA del compuesto del título (14 mg). MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 684,3$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 5,60 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,20 (d, $J = 14,1$, 1H), 4,98 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 17,1$, $J = 27,4$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (dd, $J = 4,3$ Hz, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,90 (dt, $J = 14,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo 88: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-amino-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (342-1)

**342-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (342-1)

El compuesto del título se preparó por la misma vía que la utilizada para 341-2, pero usando 2-bromoacetamida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar una sal TFA de 342-1 (13 mg). MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 724,3$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 5,61 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 27,2$ Hz, $J = 16,0$ Hz, 2H), 3,59 (dd, $J = 12,6$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,90 (dt, $J = 13,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,83 (s, 3H). Ejemplo 89: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (343-3)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-etoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (343-1)

Se añadió bromoacetato de etilo (68 μl , 0,61 mmol) a una suspensión de 281-1 (250 mg, 0,31 mmol) y K_2CO_3 (212 mg, 1,53 mmol) en DMF (2,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 75 minutos, se añadió EtOAc (65 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró sobre SiO_2 (3 g). La purificación por cromatografía rápida (12 g de SiO_2 , EtOAc al 30-70 %/DCM) produjo 343-1 (117 mg).

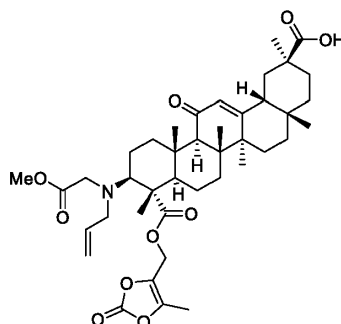
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2-benzhidrido,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (343-2)

Se añadió yodometano (59 μl , 0,95 mmol) a una suspensión de 343-1 (117 mg, 0,14 mmol) y K_2CO_3 (131 mg, 0,95 mmol) en DMF (1,3 ml) y se calentó a 45 °C. Después de 75 minutos, se añadió EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía rápida (12 g de SiO_2 , EtOAc al 10-60 %/hexano) produjo 343-2 (80 mg).

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (343-3)

Se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml) a una solución de 343-2 (80 mg, 0,091 mmol) en CH₂Cl₂ (0,30 ml). Tras agitar durante 30 minutos, la solución se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para obtener una sal TFA de 343-3 (58 mg). MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 712,3; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,60 (s, 1H), 5,22 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,27 (cuar., J = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,92 (dt, J = 13,3 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

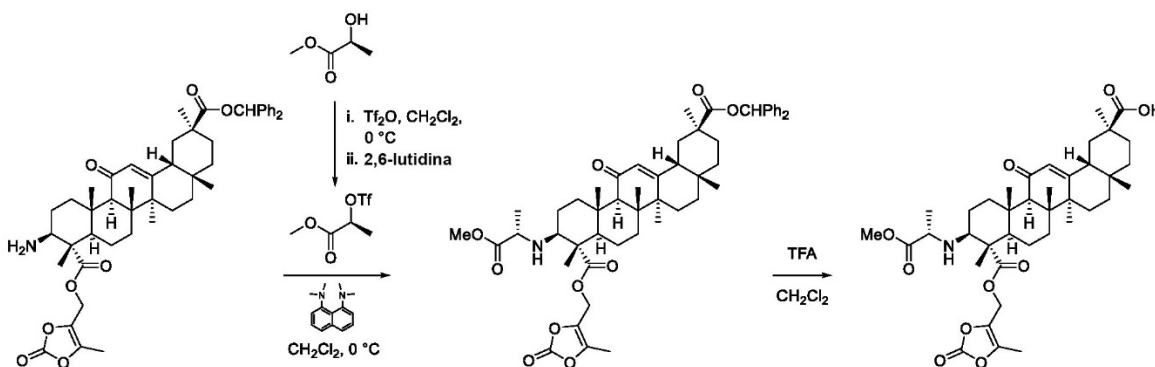
Ejemplo 90: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(alil-(2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (344-1)

**344-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(alil-(2-metoxi-2-oxoetil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (344-1)

El compuesto del título se preparó a partir de 341-1 por la misma vía que la utilizada para 343-3, pero usando alilbromuro. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa para dar una sal TFA de 344-1 (13 mg). MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 724,3; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,78 (m, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,25 (m, 2H), 5,18 (d, J = 13,8 Hz), 4,87 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,36 (m, 5H), 2,86 (dt, J = 13,7 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).

Ejemplo 91: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (345-2)

**281-1****345-1****345-2**

Síntesis de (2S)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)propanoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujeron (2S)-2-hidroxipropanoato de metilo (1,00 g, 9,6 mmol) y CH₂Cl₂ (40 ml), seguido de Tf₂O (1,77 ml, 6,3 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. A esto se le añadió 2,6-lutidina (1,53 ml, 14,3 mmol, 1,4 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 1,2 g (53 %) de (2S)-2-(trifluorometanosulfoniloxi)propanoato de metilo como un aceite amarillo.

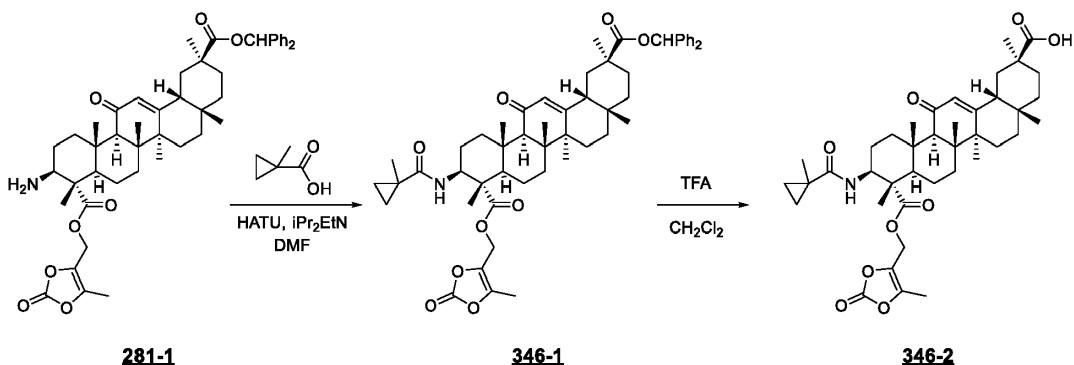
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (345-1)

En un vial de 8 ml se introdujeron (2S)-2-(trifluorometanosulfonilo)propanoato de metilo (16 mg, 2,5 equiv.) y CH_2Cl_2 (0,8 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (14 mg, 2,5 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 ml), seguido de una solución de 281-1 (20 mg, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) gota a gota con agitación a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) para proporcionar 15 mg (68 %) de 345-1 como un sólido amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (345-2)

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 345-1 (200 mg), CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (0,5 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,1 %) y CH_3CN (fase B al 30 % hasta el 55 % en 9 min); detector, UV. Se obtuvieron 119 mg (72 %) de 345-2 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 698$; RMN de ^1H (300 MHz, metanol- d_4) δ 0,82-0,88 (s, 3H), 0,92-0,98 (s, 1H), 1,02-1,13 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 1,13-1,24 (m, 9H), 1,28-1,34 (s, 3H), 1,41-1,47 (s, 6H), 1,56-1,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,65-1,71 (s, 4H), 1,71-1,80 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 1,81-1,91 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 1,95-2,01 (s, 2H), 2,19-2,23 (s, 2H), 2,23-2,28 (s, 3H), 2,53-2,59 (s, 1H), 2,85-2,95 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,33-3,39 (s, 2H), 3,54-3,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85-3,91 (s, 3H), 4,30-4,38 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,24-5,35 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,60-5,66 (s, 1H), 7,26-7,42 (dt, $J = 7,5, 15,1$ Hz, 1H).

Ejemplo 92: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(1-metilciclopropano-1-carboxamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (346-2)



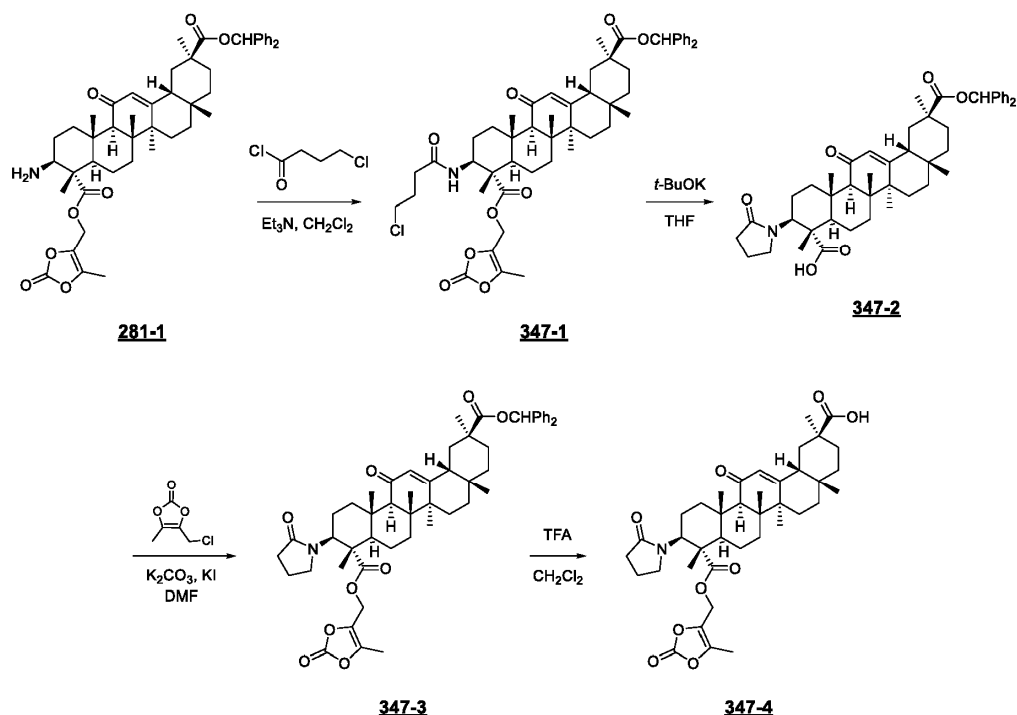
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(1-metilciclopropano-1-carboxamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (346-1)

A una mezcla de 281-1·HCl (50,2 mg, 0,0616 mmol) y ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (9 mg, 0,09 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (0,4 ml) se le añadieron $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (32,2 µl, 0,19 mmol, 3 equiv.) y HATU (28 mg, 0,074 mmol, 1,2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se lavó con 2 x H_2O y 1 x salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 0-20 % en CH_2Cl_2) para proporcionar 346-1 como un sólido blanco (32 mg, 61 %).

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-(1-metilciclopropano-1-carboxamido)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (346-2)

A una mezcla de 346-1 (32 mg, 0,038 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se purificó por columna (EtOAc al 0-30 %/ CH_2Cl_2) para obtener 346-2 como un sólido blanco (20 mg, 76 %). LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 694,1$; RMN de ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 5,70 (s, 1H), 5,53 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 4,68 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12-1,49 (m, 12H), 1,46-1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,20-1,16 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 1,8$ Hz, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (dd, $J = 6,3, 3,6$ Hz, 2H), 1,02 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 0,86 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 0,81 (s, 3H), 0,53 (dd, $J = 6,4, 3,7$ Hz, 2H).

Ejemplo 93: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (347-4)



- 5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-clorobutanamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (347-1)

10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 281-1 (150 mg), CH_2Cl_2 (2 ml) y Et_3N (0,077 ml, 3 equiv.). A esta suspensión se le añadió cloruro de 4-clorobutanilo (0,022 ml, 1,05 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 140 mg de 347-1 bruto como un sólido amarillo.

- 15 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-3-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (347-2)

20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 347-1 (140 mg), THF (3 ml) y $t\text{-BuOK}$ (54 mg, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso 0,1 M neutralizado y se extrajo con 3 x 100 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 120 mg de 347-2 bruto como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (347-3)

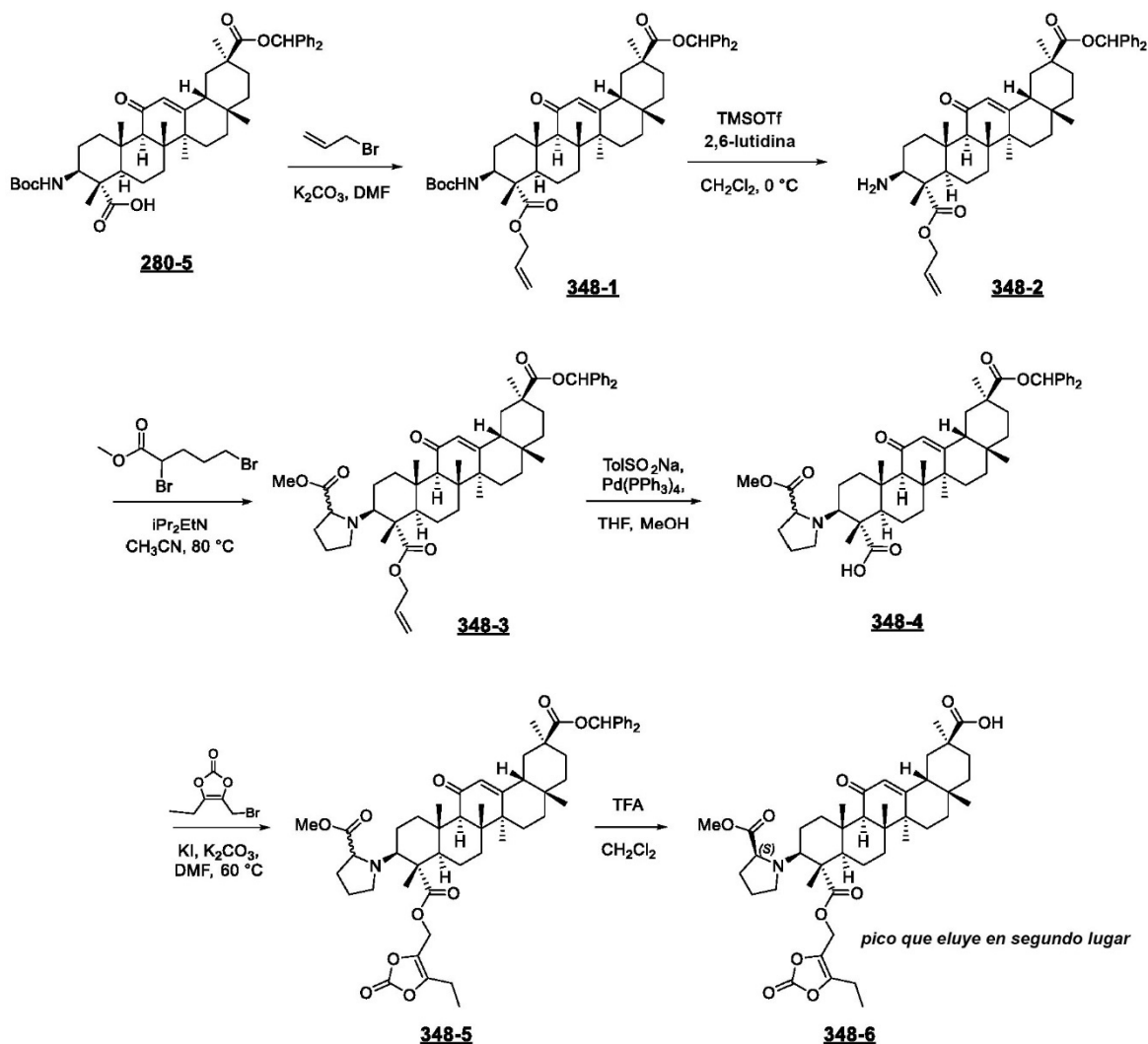
25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 347-2 (102 mg), DMF (0,5 ml), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (41 mg, 2 equiv.), K_2CO_3 (58 mg, 3 equiv.) y KI (12 mg, 0,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 x 150 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:5) para proporcionar 100 mg de 347-3 como un sólido amarillo.

- 30 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (347-4)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 347-3 (100 mg), CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se

filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 50 % hasta el 55 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 28,2 mg de 347-4 como un sólido blanco. MS (ES, m/z): $[M+1]^+ = 670$; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,63 (s, 1H), 5,06 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 12,8, 3,9$ Hz, 1H), 3,55 (q, $J = 8,3, 7,4$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,27 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,92 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,71 (dt, $J = 24,0, 12,9$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 13,5$ Hz, 4H), 1,30 (s, 1H), 1,27-1,14 (m, 13H), 1,08 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 0,86 (s, 4H).

Ejemplo 94: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((S)-2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (348-11)

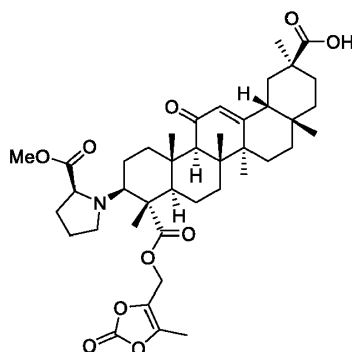


Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (348-1)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 280-5 (600 mg, 0,78 mmol, 1 equiv.), DMF (6 ml), bromuro de alilo (0,27 ml, 4 equiv.), KI (66 mg, 0,4 mmol, 0,5 equiv.) y K₂CO₃ (540 mg, 3,9 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con 300 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se lavó con 3 x 300 ml de salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:5 para proporcionar 616 mg (98 %) de 348-1 como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (348-2)

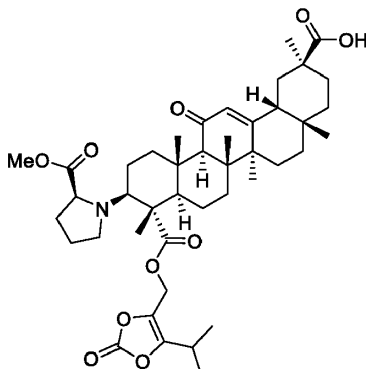
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 348-1 (616 mg, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (50 ml) y 2,6-lutidina (0,44 ml, 5 equiv.), seguido de la adición de TMSOTf (679 mg, 4 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se lavó con 2 x HCl 2 M y 2 x salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 600 mg (cuant.) de 348-2 bruto como un sólido amarillo (sal HCl).
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-alilo y 2-benzhidrido (348-3)
- En un tubo sellado de 25 ml se introdujeron 348-2 (600 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.), CH₃CN (1 ml), 2,5-dibromopentanoato de metilo (0,133 ml, 0,85 mmol, 1 equiv.) e iPr₂EtN (0,70 ml, 4,0 mmol, 4,7 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a 82 °C. Una vez completada, la suspensión de la reacción se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo 1:5 para proporcionar 363 mg (52 %) de 348-3 como un sólido blanco.
- Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrilo)carbonil)-3-(2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (348-4)
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se introdujeron 348-3 (363 mg, 0,44 mmol, 1 equiv.), THF (1 ml), MeOH (3 ml), TolSO₂Na (316 mg, 1,78 mmol, 4 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (256 mg, 0,22 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez completada, la suspensión de la reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂:metanol 10:1 para proporcionar 300 mg (87 %) de 348-4 como un sólido amarillo.
- Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (348-5)
- En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 348-4 (940 mg, 1,2 mmol, 1 equiv.), DMF (10 ml), 4-(bromometil)-5-etil-1,3-dioxol-2-ona (800 mg, 3,9 mmol, 3,2 equiv.), KI (100 mg, 0,6 mmol, 0,5 equiv.) y K₂CO₃ (830 mg, 6 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se extrajo con 300 ml de CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 780 mg (71 %) de 348-5 como un sólido marrón.
- Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (348-6)
- En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 348-5 (350 mg, 0,38 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 30 % hasta el 60 % en 8 min); detector, UV, para proporcionar 40,2 mg (14 %) de 348-6 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 738,3; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,92 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,20-1,28 (m, 5H), 1,33 (s, 3H), 1,35-1,46 (m, 7H), 1,51-1,78 (m, 4H), 1,81-2,01 (m, 6H), 2,01-2,26 (m, 4H), 2,38 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,64 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 4,50 (s, 1H), 4,96 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).
- Ejemplo 95: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (349-1)

**349-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (349-1)

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 348-2 por la misma vía que la utilizada para 348-6. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,1 %) y CH₃CN (fase B al 45 % hasta el 75 % en 11 min); detector, UV. Se obtuvieron 58,0 mg de 349-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 724,3; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,11-1,21 (m, 9H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,36-1,51 (m, 7H), 1,57 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,60-1,78 (m, 3H), 1,78-2,02 (m, 6H), 2,02-2,30 (m, 7H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,80-3,02 (m, 1H), 3,24 (q, J = 9,3 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,96 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,96 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

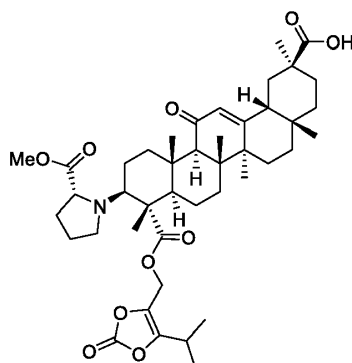
- Ejemplo 96: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((S)-2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,12a-hexametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (350-1)

**350-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((S)-2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (350-1)

- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 348-2 mediante la misma vía que la utilizada para 348-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 50 % hasta el 56 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 23 mg de 350-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 752,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,90 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,00-1,10 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 9H), 1,21-1,40 (m, 15H), 1,40-1,50 (m, 6H), 1,60-1,78 (m, 4H), 1,78-2,01 (m, 7H), 2,10-2,27 (m, 3H), 2,40 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,96 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

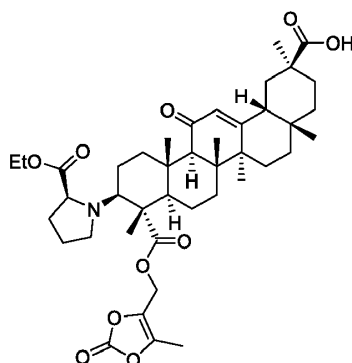
- Ejemplo 97: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((R)-2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (351-1)

**351-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-(((5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (351-1)

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 348-2 por la misma vía que la utilizada para 348-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 50 % hasta el 56 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 29 mg de 351-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 752,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,90 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 1,00 -1,10 (m, 1H), 1,10 -1,16 (m, 4H), 1,16-1,22 (m, 6H), 1,22-1,33 (m, 11H), 1,36-1,50 (m, 6H), 1,60-1,78 (m, 4H), 1,79-1,91 (m, 3H), 1,91-2,10 (m, 5H), 2,10-2,27 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 2H), 3,45 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,87 (s, 4H), 4,44 (s, 1H), 5,36 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

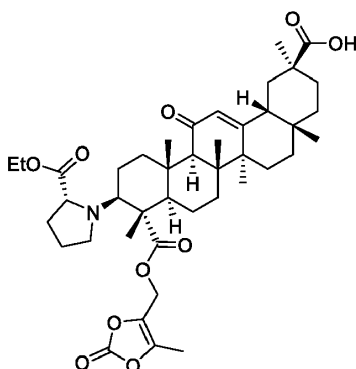
Ejemplo 98: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (352-1)

**352-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (352-1)

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 348-2 por la misma vía que la utilizada para 348-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,1 %) y CH₃CN (fase B al 37 % hasta el 40 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 32,9 mg de 352-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 738,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,10-1,20 (m, 11H), 1,20-1,36 (m, 9H), 1,36-1,47 (m, 8H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,61-2,00 (m, 11H), 2,10-2,26 (m, 7H), 2,53 (s, 1H), 2,90 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 5,26 (s, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 99: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (353-1)

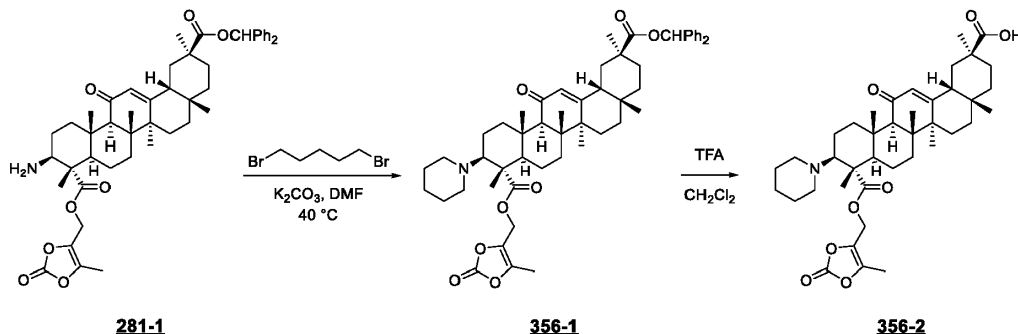
**353-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-2-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (353-1)

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 348-2 por la misma vía que la utilizada para 348-6. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire Prep C18 OBD, 10 μ m, 19 x 250 mm; fase móvil, agua (TFA al 0,1 %) y CH₃CN (fase B al 37 % hasta el 40 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 36,1 mg de 353-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 738,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 0,91 (s, 1H), 1,07 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1,12-1,23 (m, 9H), 1,25-1,37 (m, 8H), 1,38-1,51 (m, 6H), 1,60-1,77 (m, 4H), 1,81-1,89 (m, 3H), 2,07 (d, J = 12,6 Hz, 5H), 2,10-2,26 (m, 5H), 2,40 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 4,33 (qq, J = 7,1, 3,5 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 5,31 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

- 10 Ejemplo 100: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(piperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (356-2)

15

**281-1****356-1****356-2**

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(piperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (356-1)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujeron 281-1 (300 mg, 0,39 mmol), DMF (5 ml), K₂CO₃ (267 mg, 1,9 mmol, 5 equiv.) y 1,5-dibromopentano (176 mg, 0,77 mmol, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 d a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 300 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 167 mg (51 %) de 356-1 como un sólido amarillo.

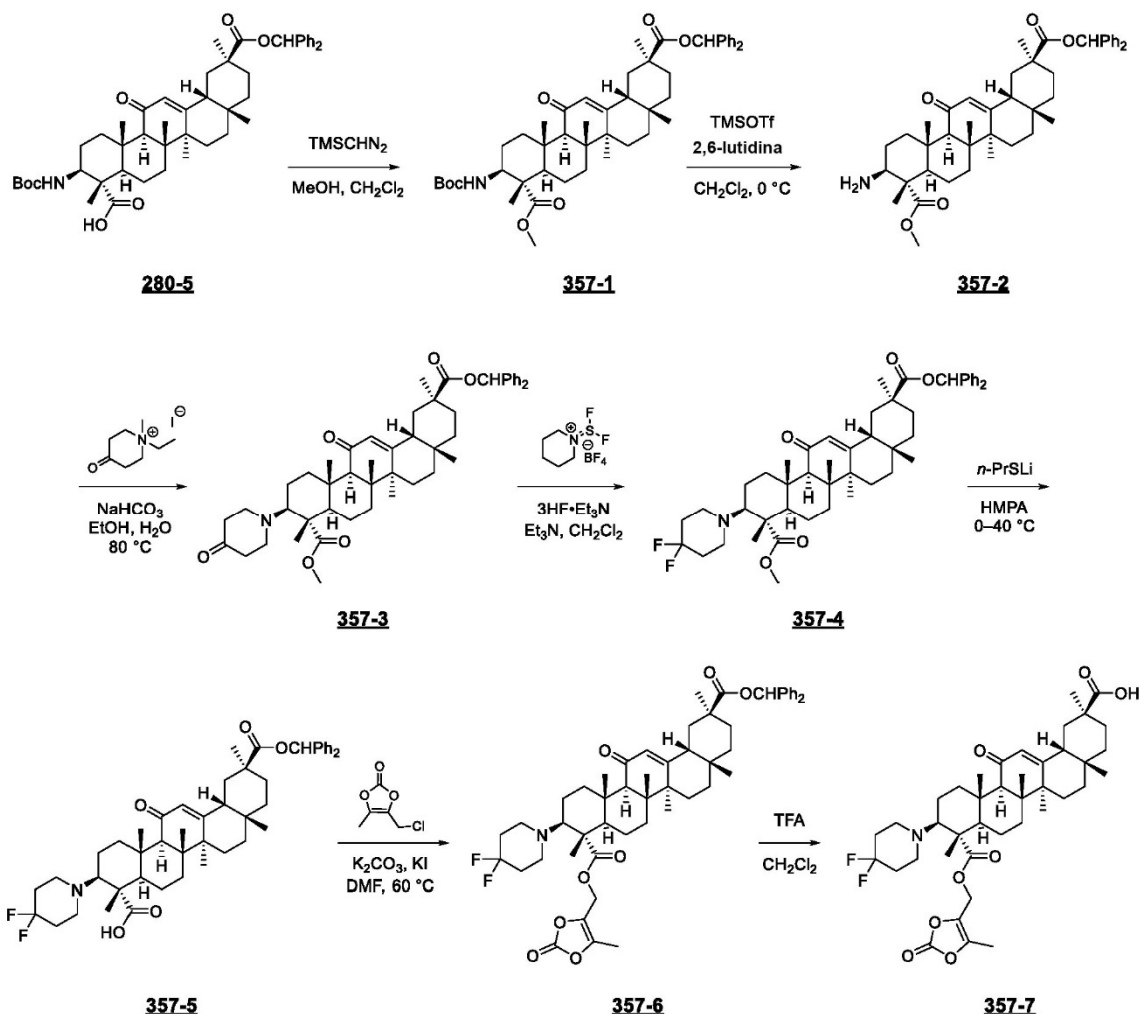
25

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-10-(piperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (356-2)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujeron 356-1 (167 mg, 0,2 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml) y TFA (1 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μ m; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 35 % hasta el 41 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvieron 27,8 mg (21 %) de 356-2 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 680,30; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,84 (s, 3H), 1,07 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,13-1,33 (m, 13H), 1,35-1,47 (m, 11H), 1,51-1,78 (m, 4H), 1,79-1,88 (m, 4H), 1,90-2,00

(m, 4H), 2,01-2,16 (m, 2H), 2,17-1,31 (m, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,96-3,09 (m, 1H), 2,90-3,17 (m, 3H), 3,36-3,78 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,87 (dd, $J = 12,5, 4,0$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H).

Ejemplo 101: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (357-7)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (357-1)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 280-5 (6,0 g, 7,8 mmol), CH₂Cl₂ (30 ml), MeOH (30 ml) y TMSCHN₂ (4,47 g, 39 mmol, 5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 300 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con 3 x 300 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 6,12 g (100 %) de 357-1 bruto como un sólido amarillo.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (357-2)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 357-1 (6,12 g, 7,85 mmol), CH₂Cl₂ (66 ml) y 2,6-lutidina (4,15 g, 39 mmol, 5 equiv.), seguido de TMSOTf (6,99 g, 31,5 mmol, 4 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con 500 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con 3 x 500 ml de HCl acuoso 1 M, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 5,05 g (95 %) de 357-2 como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(4-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (357-3)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron clorhidrato de 357-2 (500 mg), yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-io (396 mg), NaHCO₃ (154 mg), EtOH (10 ml) y H₂O (2 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 3 x 150 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 420 mg de 357-3 como un sólido amarillo claro.

- 10 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (357-4)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron XtalFluor-M (CAS: 63517-33-9, 151 mg), Et₃N (1 mg), CH₂Cl₂ (10 ml), 3HF•Et₃N (149 mg) y 357-3 (300 mg). La suspensión de la reacción se agitó durante 2 segundos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se aplicó directamente sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 270 mg de 357-4 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (357-5)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo 357-4 (210 mg, 0,27 mmol), seguido de n-PrSLi (5 ml, 1 M en HMPA) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 3 h a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se lavó con 3 x 150 ml de HCl acuoso 1 M, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 180 mg de 357-5 bruto como un sólido blanco.

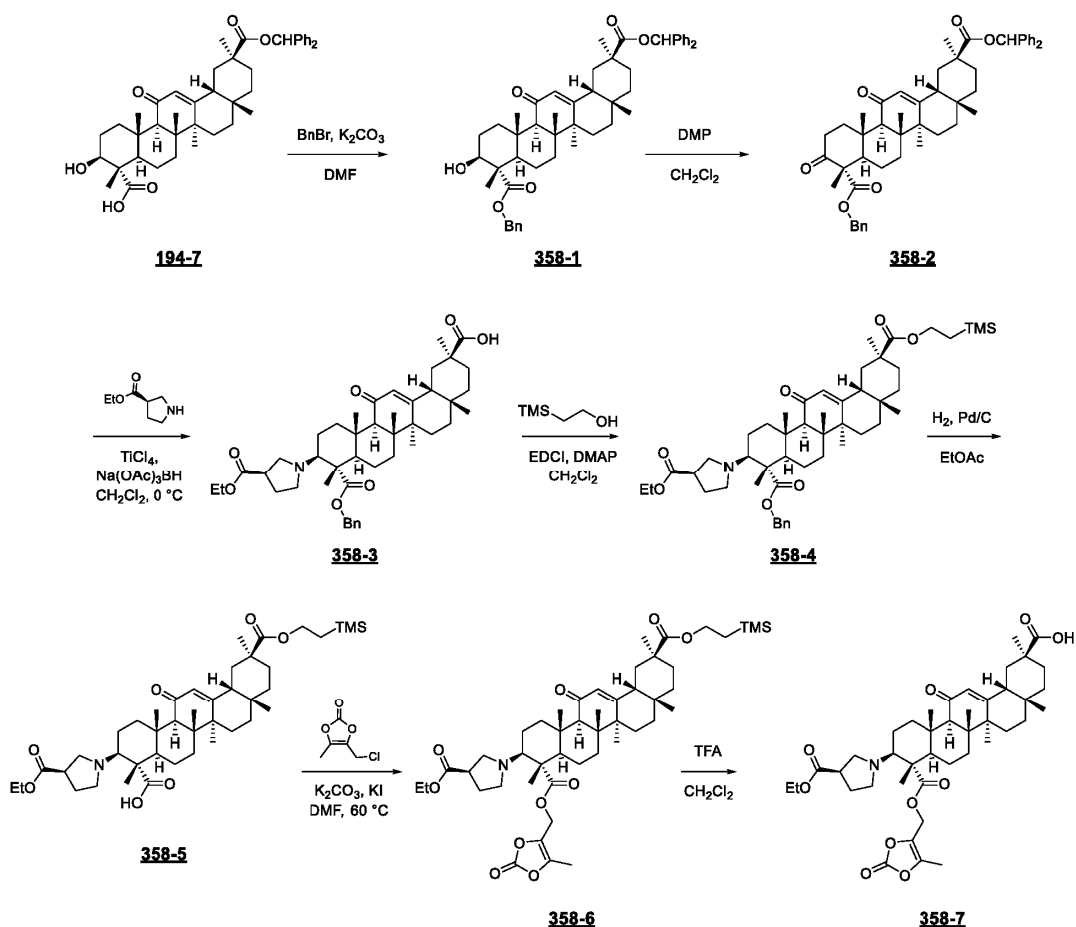
- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (357-6)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 357-5 (660 mg, 0,86 mmol), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (690 mg, 4,6 mmol, 5,4 equiv.), DMF (45 ml), KI (390 mg, 2,3 mmol, 2,7 equiv.) y K₂CO₃ (1,09 g, 0,008 mmol, 0,01 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se extrajo con 100 ml de CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con 3 x 100 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 660 mg (87 %) de 357-6 como un sólido amarillo.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (357-7)

- 35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 357-6 (110 mg), TFA (1 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: fase móvil, hexano (ácido fórmico al 0,1 %) y EtOH (mantener EtOH al 50 % en 10 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvieron 15,1 mg de 357-7 como un sólido amarillo claro. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 716,39; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,61 (s, 1H), 5,10 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 12,5, 3,9 Hz, 1H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,56 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 2,23 (s, 5H), 2,00-1,49 (m, 14H), 1,47-1,28 (m, 8H), 1,28-1,01 (m, 16H), 0,84 (s, 4H).

Ejemplo 102: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (358-7)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-bencilo (358-1)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 194-7 (1 g, 1,24 mmol), DMF (10 ml), K_2CO_3 (1,0 g, 7,2 mmol, 5 equiv.) y BnBr (636 mg, 3,7 mmol, 3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo y se inactivó añadiendo 100 ml de agua. Se separaron las capas y la acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (eluyendo al 0-20 %) para proporcionar 1,0 g de 358-1 como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-bencilo (358-2)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 358-1 (1,0 g, 1,32 mmol), CH_2Cl_2 (20 ml) y peryodinano de Dess-Martin (1,12 g, 2,64 mmol, 2 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de CH_2Cl_2 . El pH de la solución se ajustó a 8-9 con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con 2 x 100 ml de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 1 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (eluyendo al 0-20 %) para proporcionar 900 mg (90 %) de 358-2 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-((benciloxi)carbonil)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (358-3)

- 25 A una suspensión de 358-2 (160 mg, 0,21 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (60,7 mg, 0,42 mmol, 2 equiv.) en CH_2Cl_2 a 0°C se le añadió TiCl_4 (161 mg, 0,85 mmol, 4 equiv.) gota a gota. La suspensión de la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (449 mg, 2,1 mmol, 10 equiv.) gota a gota en porciones durante 1 min a temperatura

ambiente. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 minuto más a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH 12:1) para obtener 358-3 (90 mg, 59 %)

- 5 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-bencilo y 2-(2-(trimetilsilil)etilo) (358-4)

- 10 Una solución de 358-3 (65 mg, 0,091 mmol) y TMSE (53,6 mg, 0,45 mmol, 5 equiv.) y DMAP (44 mg, 0,36 mmol, 4 equiv.) en CH_2Cl_2 se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se le añadió EDCI (87,0 mg, 0,45 mmol, 5 equiv.) a temperatura ambiente. La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 3:1) para obtener 358-4 (45 mg, 61 %).

- 15 Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-3-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-11-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (358-5)

- 20 Una mezcla de 358-4 (45 mg, 0,055 mmol) y Pd/C (al 10 %, 45 mg, 0,42 mmol, 7,7 equiv.) en EtOAc se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto 358-5 se utilizó en la siguiente etapa directamente sin más purificación.

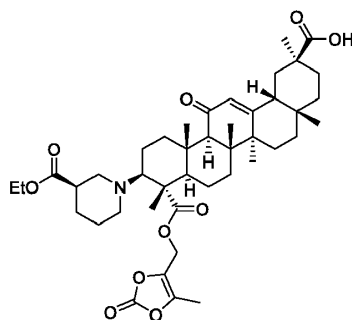
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) y 2-(2-(trimetilsilil)etilo) (358-6)

- 25 Se agitó durante 1 h a 60 °C una solución de 358-5 (40 mg, 0,055 mmol), 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (32,7 mg, 0,22 mmol, 4 equiv.), K_2CO_3 (22,8 mg, 0,17 mmol, 3 equiv.) y KI (4,6 mg, 0,028 mmol, 0,5 equiv.) en DMF. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 5:1) para obtener 358-6 (30 mg, 65 %) como un aceite amarillo.

- 30 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (358-7)

- 35 Una solución de 358-6 (30 mg, 0,036 mmol) y TFA (0,5 ml) en CH_2Cl_2 se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 μm ; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH_3CN (del 25 % al 50 % durante 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvo 358-7 (9,9 mg, 37 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, m/z): $[\text{M}+1]^+ = 738,30$; RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 5,63 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,21 (m, 9H), 1,87 (m, 10H), 1,61-1,33 (m, 22H), 1,19-0,97 (m, 16H), 0,86 (s, 4H).

- 40 Ejemplo 103: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (359-1)

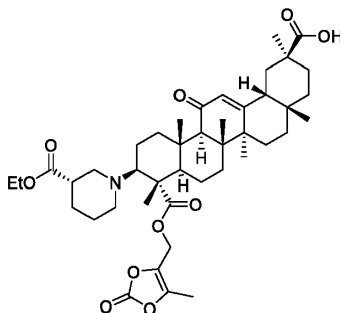


359-1

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((R)-3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (359-1)

El compuesto 359-1 del título se preparó mediante la misma vía sintética que 358-7, comenzando con 358-2 y (3R)-nipecotato de etilo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (del 28 % al 45 % durante 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvo 359-1 (9,4 mg, 36 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 752,50; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,64 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,01 (m, 14H), 1,67 (m, 3H), 1,61-1,33 (m, 11H), 1,22 (m, 5H), 1,19-0,97 (m, 12H), 0,86 (s, 3H).

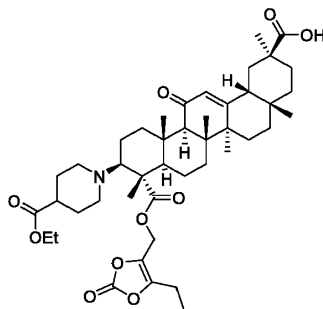
Ejemplo 104: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (360-1)

**360-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((S)-3-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (360-1)

El compuesto del título 360-1 se preparó mediante la misma vía sintética que 358-7, comenzando con 358-2 y (3S)-nipecotato de etilo. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (del 25 % al 45 % durante 10 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvo 360-1 (7,0 mg, 26 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 752,50; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,64 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,01 (m, 14H), 1,67 (m, 3H), 1,61-1,33 (m, 11H), 1,22 (m, 5H), 1,19-0,97 (m, 12H), 0,86 (s, 3H).

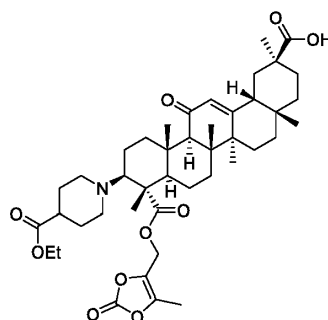
Ejemplo 105: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (361-1)

**361-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-9-(((5-etil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (361-1)

El compuesto del título 361-1 se preparó mediante la misma vía sintética que 358-7, comenzando con 358-2 e isonipecotato de etilo y 4-(bromometil)-5-etil-2*H*-1,3-dioxol-2-ona. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XBridge CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (del 40 % al 57 % en 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvo 361-1 (3,7 mg, 14 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 752,35; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,00-1,50 (m, 29 H), 1,51-1,78 (m, 3H), 1,79-2,10 (m, 6H), 2,11-2,31 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 2,65 (q, *J* = 7,5 Hz, 3H), 3,00 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,08-3,29 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H).

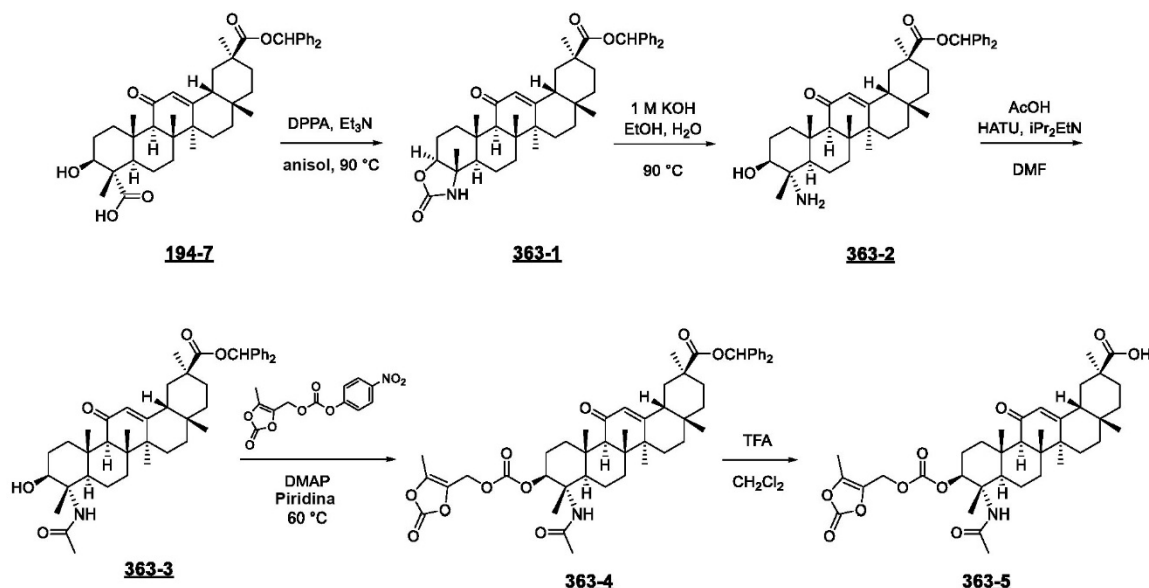
Ejemplo 106: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (362-1)

**362-1**

- 5 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS, 12bR,14bR)-10-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (362-1)

El compuesto del título 362-1 se preparó mediante la misma vía sintética que 358-7, comenzando con 358-2 e isonipecotato de etilo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (del 41 % al 47 % durante 8 min); detector, UV 254 nm. Se obtuvo 362-1 (2,0 mg, 9 %) como un sólido blanquecino. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 752,30; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,85 (s, 3H), 1,01-1,57 (m, 29 H), 1,60-2,38 (m, 14 H), 2,55 (s, 1H), 2,65-2,88 (m, 1H), 3,00 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,18-3,30 (m, 3H), 3,38-3,99 (m, 3H), 4,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 107: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (363-5)



- 20 Síntesis de (3aS,3bR,5aR,5bS,7aS,10S,11aR,13aR,13bS,15aS)-3a,5a,5b,7a,10,13b-hexametil-2,13-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,13,13a,13b,14,15,15a-docosahidropiceno[4,3-d]oxazol-10-carboxilato de benzhidrido (363-1)

Se agitó durante 1,5 h a 90 °C una mezcla de 194-7 (1 g, 1,5 mmol), DPPA (0,7 g, 2,6 mmol, 1,7 equiv.) y Et₃N (0,4 g, 3,75 mmol, 2,5 equiv.) en anisole (10 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo (1:1) para obtener 363-1 (1 g, 100 %) como un sólido amarillo claro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-amino-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (363-2)

Se agitó durante 1 h a 90 °C una mezcla de 363-1 (600 mg, 0,90 mmol) y KOH (12 ml, 1 M en EtOH:H₂O 2:1). La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂:MeOH 5:1) para obtener 363-2 (400 mg, 69 %) como un sólido amarillo claro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-acetamido-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (363-3)

A una mezcla agitada de 363-2 (400 mg, 0,63 mmol), HATU (358 mg, 0,94 mmol, 1,5 equiv.) e iPr₂EtN (324 mg, 2,5 mmol, 4 equiv.) en DMF se le añadió AcOH (75,3 mg, 1,25 mmol, 2 equiv.) gota a gota en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo 1:1) para obtener 363-3 (300 mg, 70 %) como un sólido amarillo claro.

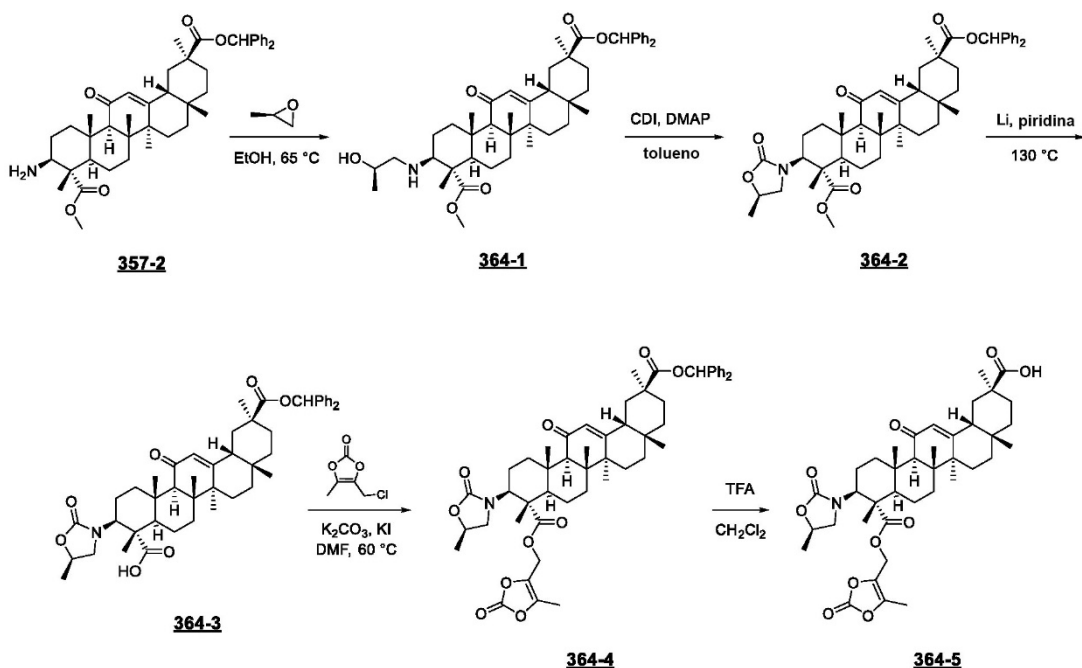
Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de benzhidrido (363-4)

Una mezcla de 363-3 (200 mg, 0,29 mmol), carbonato de (5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il)metilo y 4-nitrofenilo (434 mg, 1,5 mmol, 5 equiv.) y DMAP (90 mg, 0,74 mmol, 2,5 equiv.) en piridina se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo 3:1) para obtener 363-4 (120 mg, 49 %) como un sólido amarillo claro.

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-9-acetamido-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (363-5)

Una mezcla de 363-4 (100 mg, 0,12 mmol) y TFA (0,1 ml, 1,35 mmol) en CH₂Cl₂ se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD 30 x150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 52 % hasta el 63 % en 8 min); detector, UV. Se obtuvo 363-5 (27,7 mg, 35 %) como un sólido amarillo claro. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 670,30; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 5,76-5,59 (m, 2H), 5,07-4,89 (m, 2H), 2,78 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 5H), 2,05-1,63 (m, 9H), 1,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 7H), 1,17 (dd, *J* = 11,0, 6,7 Hz, 15H), 0,85 (s, 3H).

Ejemplo 108: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (364-5)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(((R)-2-hidroxiopropil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (364-1)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 357-2 (300 mg), EtOH (2,8 ml), (2R)-2-metiloxirano (31 mg, 1,3 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1). Se obtuvieron 140 mg de 364-1 como un aceite amarillo.

- 10 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-metilo (364-2)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 364-1 (340 mg), tolueno (5 ml), CDI (187 mg, 2 equiv.) y DMAP (111 mg, 2,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con 3 × 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 140 mg de 364-2 como un aceite marrón.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidriloxi)carbonil)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-3-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (364-3)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 364-2 (134 mg), piridina (1,3 ml) y Lil (235 mg, 10 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a 130 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con 3 × 30 ml de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 2 × 50 ml de HCl acuoso 1 M y 3 × 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂/metanol (10:1) para proporcionar 110 mg de 364-3 como un sólido blanco.

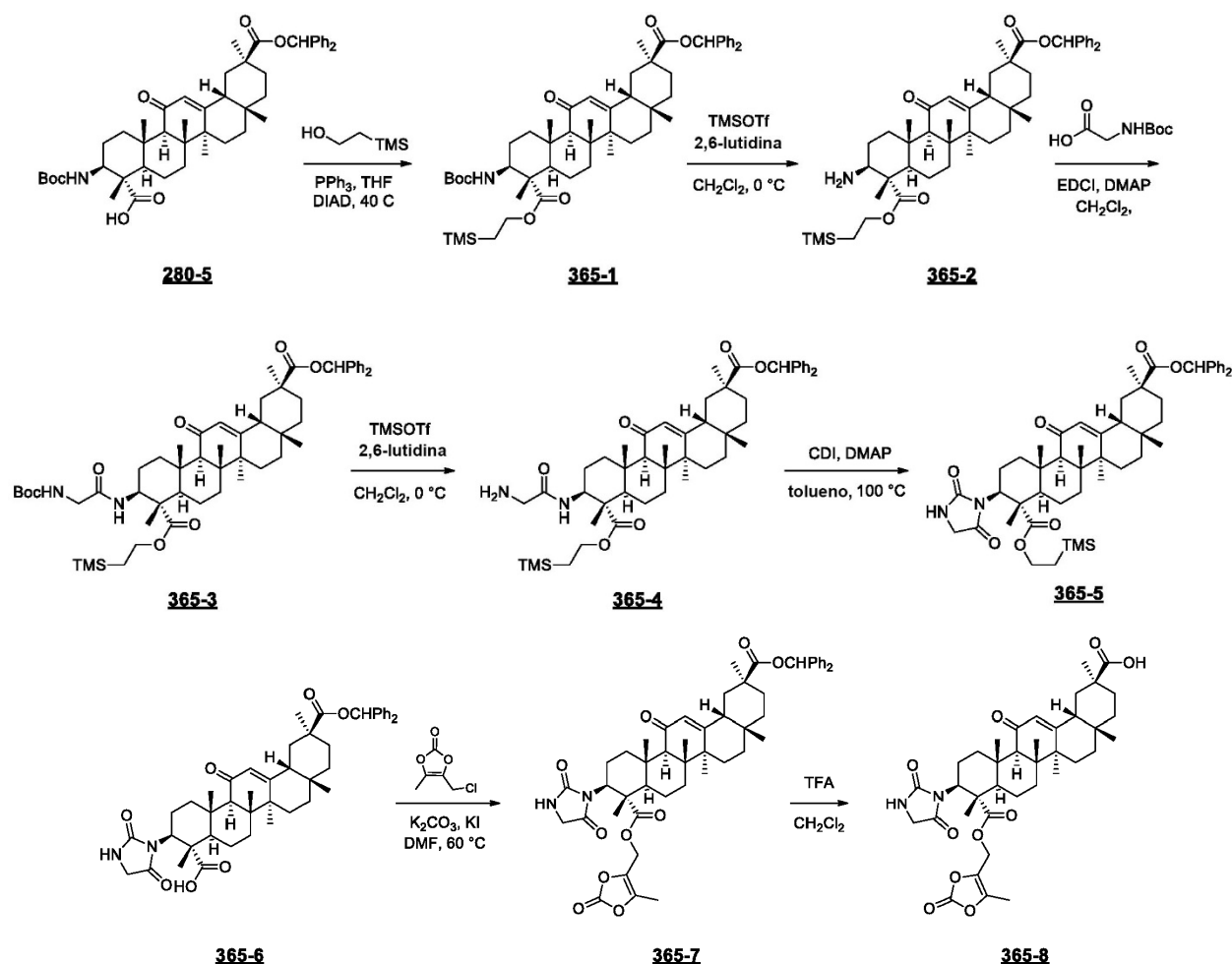
- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (364-4)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 364-3 (60 mg), DMF (0,6 ml), KI (7 mg, 0,5 equiv.), K₂CO₃ (24 mg, 3 equiv.) y 4-(clorometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (18 mg, 1,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 3 × 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 × 100 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 50 mg de 364-4 como un sólido amarillo.

- 35 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-10-((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (364-5)

- 40 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se introdujeron 364-4 (60 mg), CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (0,2 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto (60 mg) se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 65% hasta el 70 % en 8 min); Detector, UV. Se obtuvieron 10,9 mg de producto y se concentraron. Se obtuvieron 10,9 mg de 364-5 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 696; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,83-0,87 (s, 3H), 0,87-0,94 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,03-1,11 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,14-1,23 (m, 8H), 1,24-1,27 (s, 3H), 1,27-1,37 (d, J = 11,5 Hz, 3H), 1,37-1,45 (dd, J = 3,9, 15,5 Hz, 6H), 1,46-1,50 (s, 3H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,82-1,91 (dd, J = 6,5, 12,5 Hz, 2H), 1,94-2,10 (m, 1H), 2,17-2,21 (s, 3H), 2,21-2,27 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,59-2,63 (s, 1H), 2,86-2,94 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,21-3,30 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,74-3,83 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,07-4,16 (dd, J = 4,1, 12,9 Hz, 1H), 4,58-4,68 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,69-4,77 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,05-5,13 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,61-5,65 (s, 1H).

- 50 Ejemplo 109: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (365-8)



Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(2-(trimetilsilil)etilo) (365-1)

En un vial de 8 ml se introdujeron 280-5 (450 mg, 0,59 mmol), THF (1,5 ml), PPh₃ (240 mg, 0,92 mmol, 1,6 equiv.) y 2-(trimetilsilil)etan-1-ol (0,45 ml, 3 mmol, 5 equiv.), seguido de DIAD (0,18 ml, 0,92 mmol, 1,6 equiv.) gota a gota con agitación a 40 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 2 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) para proporcionar 400 mg de 365-1 como un sólido blanco.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-amino-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(2-(trimetilsilil)etilo) (365-2)

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 365-1 (400 mg, 0,46 mmol), CH₂Cl₂ (24 ml) y 2,6-lutidina (0,27 ml, 2,3 mmol, 5 equiv.), seguido de la adición de TMSOTf (0,34 ml, 1,85 mmol, 4 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 2 × 30 ml de HCl acuoso 0,5 M. La capa orgánica se lavó con 2 × 30 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 300 mg de 365-2 bruto como un sólido amarillo claro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(2-(trimetilsilil)etilo) (365-3)

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 365-2 (300 mg, 0,39 mmol), CH₂Cl₂ (6 ml), Boc-glicina (205 mg, 1,17 mmol, 3 equiv.), EDCI (225 mg, 1,17 mmol, 3,00 equiv.) y DMAP (143 mg, 1,17 mmol, 3,00 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) para proporcionar 320 mg de 365-3 como un sólido amarillo claro.

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2-aminoacetamido)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(2-(trimetilsilil)etilo) (365-4)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 365-3 (260 mg, 0,28 mmol), CH₂Cl₂ (13 ml) y 2,6-lutidina (0,16 mg, 1,4 mmol, 5 equiv.), seguido de la adición de TMSOTf (0,20 ml, 1,1 mmol, 4 equiv.) a 0 °C. La suspensión de la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con 2 × 50 ml de HCl acuoso 0,5 M y 2 × 50 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 240 mg de 365-4 como un sólido amarillo claro.

- 10 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-(2-(trimetilsilil)etilo) (365-5)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 365-4 (288 mg, 0,35 mmol), tolueno (12 ml), DMAP (86 mg, 0,7 mmol, 2 equiv.) y CDI (141 mg, 0,87 mmol, 2,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante una noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) para proporcionar 210 mg de 365-5 como un sólido blanco.

Síntesis del ácido (3S,4S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-11-((benzhidrioxi)carbonil)-3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-4,6a,6b,8a,11,14b-hexametil-14-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-icosahidropiceno-4-carboxílico (365-6)

- 20 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 365-5 (170 mg, 0,20 mmol), THF (5,5 ml) y TBAF (1,8 ml, 1 mmol, 5 equiv.). La solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con CH₂Cl₂:metanol (10:1) para proporcionar 150 mg de 365-6 como un sólido blanco.

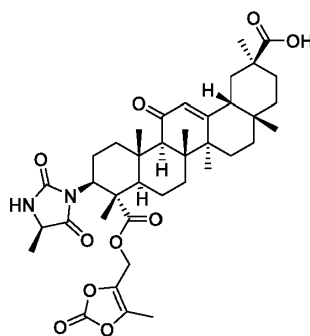
- 25 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-benzhidrido y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (365-7)

- 30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se introdujeron 365-6 (130 mg, 0,17 mmol), DMF (3 ml), 4-(bromometil)-5-metil-2H-1,3-dioxol-2-ona (50 mg, 0,26 mmol, 1,5 equiv.), K₂CO₃ (72 mg, 0,52 mmol, 3 equiv.) y KI (14 mg, 0,09 mmol, 0,5 equiv.). La suspensión de la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con 2 × 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 3 × 50 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) para proporcionar 135 mg de 365-7 como un sólido blanco.

- 35 Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (365-8)

- 40 En un vial de 8 ml se introdujeron 365-7 (100 mg, 0,12 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml) y TFA (0,2 ml). La suspensión de la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 40 % hasta el 45 % en 8 min); Detector, UV. Se obtuvieron 54,3 mg de 365-8 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 695; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,86 (s, 3H), 0,93 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,08 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 1,19 (d, J = 8,3 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 2,3 Hz, 7H), 1,46 (d, J = 17,5 Hz, 6H), 1,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,93 (q, J = 14,7, 13,4 Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,90 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 13,0, 4,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H).

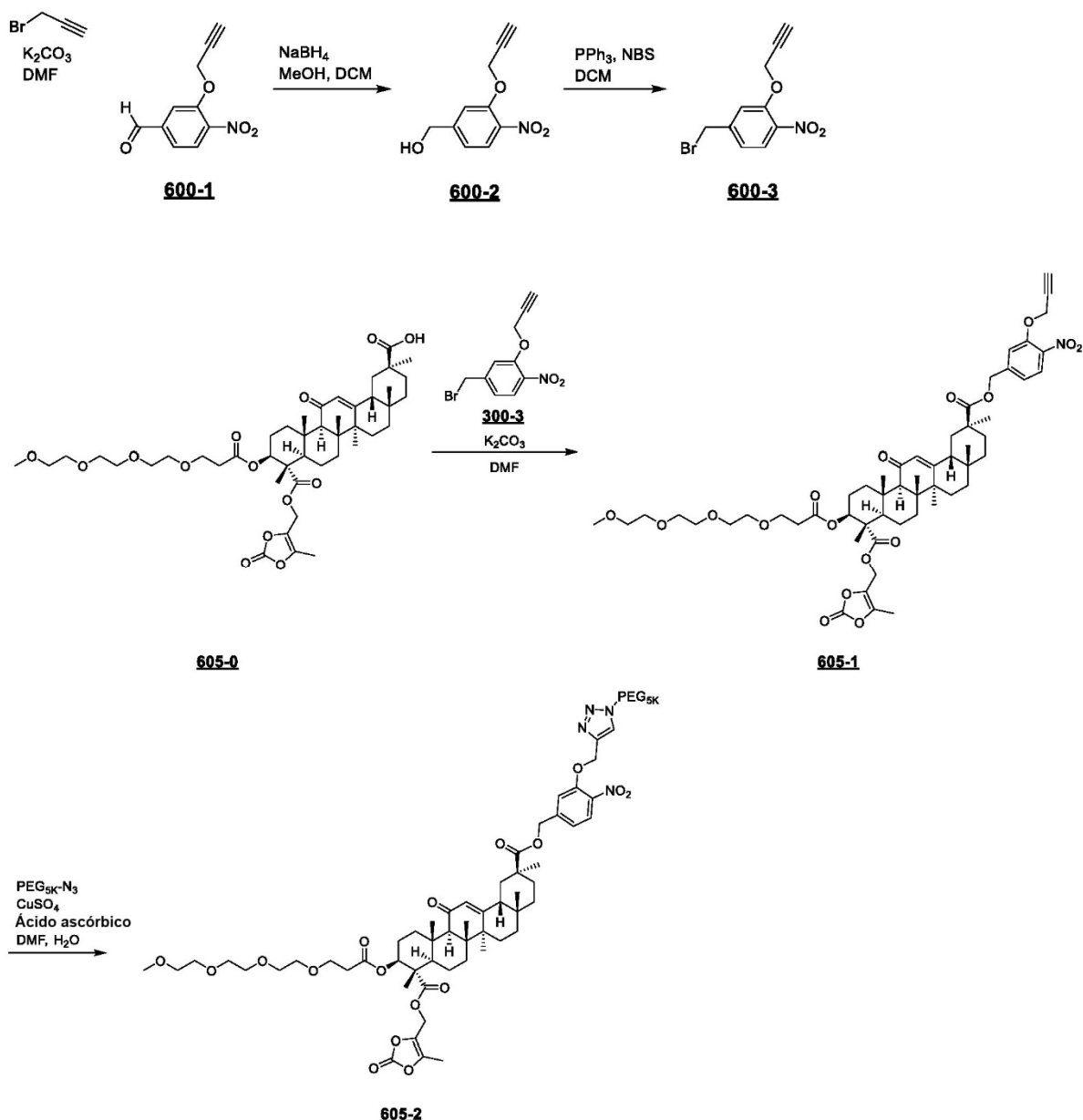
- 45 Ejemplo 110: Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((R)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (366-1)

**366-1**

Síntesis del ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-((R)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-9-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)carbonil)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico (366-1)

- 5 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos de la síntesis de 365-8, comenzando con 365-2 y Boc-(R)-alanina. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna, XSelect CSH OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil, agua (TFA al 0,05 %) y CH₃CN (fase B al 45 % hasta el 55 % en 8 min); detector, UV 254 nM. Se obtuvieron 14,1 mg (35 %) de 366-1 como un sólido blanco. MS (ES, *m/z*): [M+1]⁺ = 709; RMN de ¹H (300 MHz, metanol-*d*₄) δ 0,86 (s, 3H), 0,93 (s, 2H), 1,08 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 1,14-1,28 (m, 14H), 1,28-1,38 (m, 3H), 1,46 (d, J = 17,6 Hz, 8H), 1,67 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,90 (t, J = 14,4 Hz, 5H), 2,21 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 2,62 (s, 1H), 2,90 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,97 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 13,9, 9,5 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 111: (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-ol)oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-(3-((1-PEG_{5K}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4-nitrobencilo) y 9-((-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (605-2)



Síntesis de 4-nitro-3-(prop-2-in-1-iloxi)benzaldehído (600-1)

- 5 Se calentaron a 65 °C durante 2 horas 3-hidroxi-4-nitrobenzaldehído (5 g, 0,0299 mol), bromuro de propargilo (1,05 equiv., 3,50 ml de solución al 80 % en tolueno, 0,0314 mol) y carbonato de potasio (1,3 equiv., 5,37 g, 0,0389 mol) en DMF (50 ml). La reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (CH₂Cl₂/hexano) para obtener el producto como un sólido blanquecino (5,83 g, 95 %).

Síntesis de (4-nitro-3-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)metanol (600-2)

- 10 Se añadió de modo discontinuo borohidruro de sodio (1,3 equiv., 1,72 g, 0,0454 mol) a 600-1 (7,17 g, 0,0349 mol) en MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 2 N. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para obtener el producto adecuado para su uso directo en la siguiente etapa (6,51 g, 90 %).

- 15 Síntesis de 4-(bromometil)-1-nitro-2-(prop-2-in-1-iloxi)benzene (600-3) A 600-2 (4,17 g, 0,0201 mol) y trifenilfosfina (1,5 equiv., 7,91 g, 0,0302 mol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C se le añadió N-bromosuccinimida (1,20 equiv., 4,29 g, 0,0241 mol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (EtOAc/hexano) para obtener el producto como un sólido amarillo claro (4,23 g, 78 %).

Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) y 2-(4-nitro-3-(prop-2-in-1-ilo)benzilo) (605-1)

5 Se calentaron a 65 °C durante 2 horas 605-0 (0,075 g, 0,0903 mmol), 600-3 (0,027 g, 0,0993 mmol) y carbonato de potasio (0,019 g, 0,135 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (3 ml). La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna (EtOAc) para obtener 605-1 como un sólido blanco (90 mg, 98 %). MS (ES, *m/z*): [M+H]⁺ = 1020.

10 Síntesis de (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-((2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxilato de 2-(3-((1-PEG_{5K}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4-nitrobenzilo) y 9-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo) (605-2)

15 La adición de sulfato de cobre (5 mg) en agua (0,6 ml) a 305-1 (0,090 g, 0,0882 mmol, 1,3 equiv.), PEG_{5K}-azida (PM medio = 5000) (0,339 g, 0,0679 mmol) y ácido ascórbico (10 mg) en DMF (3 ml), seguido de la adición de ácido ascórbico fresco (10 mg) después de 1 hora y de nuevo (5 mg) a las 2 horas produjo 0,37 g (90 %) de producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, tiempo de relajación = 10 s, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,18-5,38 (m, 5H), 4,54 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,38-4,50 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 1H), 3,82 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,60 (m, 2H); 3,46 (s, 444H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,54 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,13-2,28 (m, 2H), 1,83-2,01 (m, 4H), 1,62-1,82 (m, 5H), 1,47-1,53 (m, 6H), 1,39-1,46 (m, 4H), 1,24-1,30 (m, 5H), 1,20 (s, 6H), 1,16 (s, 3H), 1,06 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 0,85 (s, 3H).

20 Ejemplo 112: Actividad HSD2

Se cultivaron células madre epiteliales de colon descendente humano como organoides 3D de acuerdo con Sato et al., Gastroenterology, noviembre de 2011, 141(5):1762-1772. Los organoides se disociaron con TrypLE Express (Life Technologies) y se sembraron en placa Transwell de 96 pocillos (Corning) en medio basal suplementado ("supplemented basal media", SBM - DMEM/F12 avanzado que contiene HEPES 10 mM, Glutamax 1:100, penicilina/estreptomicina 1:100, N2 1:100, B27 1:50, N-acetilcisteína 1 mM, [Leu15]-gastrina I 10 nM) que contenía Wnt3A (W) 100 ng/ml, EGF (E) 50 ng/ml, nogina (N) 100 ng/ml, R-espondina1 (R) 500 ng/ml, A83-01 (A) 500 nM y tiazovivina (T) 2,5 μM. Los cultivos se diferenciaron utilizando SBM que contenía ENRA y aldosterona 30 nM el día 3, y los cultivos se utilizaron para el ensayo el día 6 o 7. Los compuestos se diluyeron en DMSO y se prepararon diluciones seriadas valorando en DMSO. A continuación, los compuestos se diluyeron en DMEM/F12. Las placas Transwell que contenían cultivos de colon descendente se lavaron dos veces con DMEM/F12 y se añadió compuesto al compartimento apical. Las células se incubaron con el compuesto de ensayo durante 30 minutos a 37 °C, 5 % CO₂ para que se equilibraran a través de la membrana celular. Se preparó una segunda placa de compuestos en la que los compuestos diluidos en serie en DMSO se diluyeron en DMEM/F12 que contenía cortisol 40 nM. Tras la etapa de preincubación de 30 minutos, se aspiró el medio apical y se añadieron compuestos diluidos en DMEM/F12 con cortisol 40 nM al lado apical del Transwell. A continuación, la placa se incubó durante cuatro horas a 37 °C, 5 % CO₂. Los niveles de cortisol se midieron utilizando un kit de ensayo HTRF de cortisol según lo descrito por el fabricante (Cisbio). A continuación, se trazaron las curvas de concentración-respuesta y se determinaron los valores de CI₅₀ (y de pCI₅₀) mediante regresión no lineal por mínimos cuadrados. El ácido glicirretínico tenía una pCI₅₀ de 6,6.

40 Inhibición de la actividad HSD2 medida por la inhibición de la conversión de cortisona en cortisol. Los compuestos de la invención mostraron una mayor inhibición de la HSD2 en comparación con el metabolito de ácido correspondiente (denominado químicamente).

Compuesto	pCI ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,10-dicarboxílico	5,5
178-1	6,3
176-2	6,3
700-1	6,1

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-[[2-(metilsulfanil)acetil]oxi]-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	5,4
194-10	8
195-2	6,3
701-1	7

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-metanosulfonilacetil)oxi]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	<5
195-2	6,3

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(benzoiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	6,6
197-2	7,9

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(ciclopropanocarboniloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	5,8
198-2	7,7

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(metoximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	5,1
205-2	6,4
258-2	6,9

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(acetiloxi)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	5,9
209-3	
702-1	6,4
703-1	6,1
704-1	6,3
316-1	7,5
705-1	6,6
706-1	6,7
707-1	7,1
209-3	7,2
243-1	7,5

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,9R,10S,12aS,12bR,14bR)-9-[(carboximetoxi)metil]-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico	<5
240-8	5

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-hidroxiacetil)oxi]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	5,9
244-1	6,8

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(2-metoxiacetil)oxi]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	<5

708-1	6,3
709-1	7,2

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-(carboximetoxi)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxílico	5,4
710-1	6
711-1	5,8
712-1	5

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[(metoxicarbonil)amino]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	<5
281-3	6,7

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-10-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}oxi)-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	<5
286-4	6,9

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[[2-(dimetilamino)acetil]oxi]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	<5
290-2	6,6

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-10-[4-(etoxicarbonil)-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	5,6

713-1	6,9
-------	-----

Compuesto	pCl ₅₀
Ácido (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,9S,10S,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,12a-hexametil-13-oxo-10-(2,5,8,11-tetraoxatetradecanoiloxi)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2,9-dicarboxílico	<5
605-2	6,9

Ejemplo 113: Ensayos de estabilidad

5 Las muestras se analizaron en un sistema LC-MS Agilent 6410 de triple cuadrupolo, compuesto por un LC Agilent 1260 con una columna Phenomenex Gemini de 5 µm (NX-C18, 110A, 30 x 2mm) y el espectrómetro de masas con una interfaz de electronebulización que se ejecuta en modo de ionización positiva. Las fases móviles fueron ácido fórmico al 0,1% en agua y ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo.

10 Estabilidad en plasma - Se precalentó plasma de rata macho o de ser humano (adquirido en BioreclamationIVT, LLC) a 37 °C. Los compuestos fueron agregados a las muestras de plasma para obtener una concentración final de 1 µM y se agitaron en vórtice. Se tomaron muestras duplicadas de 100 µl cada una a los puntos temporales de 0, 10, 20, 30 y 60 min para la extracción y el análisis. La extracción y el análisis del fármaco precursor se realizaron añadiendo 300 µl de acetonitrilo con 500 ng/ml de patrón interno (labetalol), agitando en vórtice y centrifugando. Se añadieron 150 µl del sobrenadante a 100 µl de agua desionizada y se inyectaron 10 µl en LC/MS.

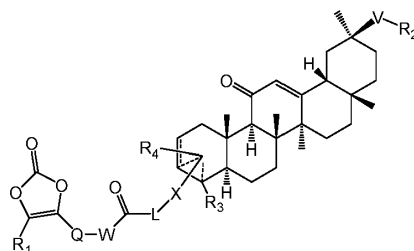
15 Estabilidad del homogeneizado de hígado S9 - El homogeneizado de hígado S9 de un grupo de ratas macho o de ser humano (adquirido en Xenotech, LLC, 20 mg de proteína/ml) se diluyó con tampón KH₂PO₄ 0,05 M, pH 7,4 para obtener 0,8 mg de proteína/ml y se precalentó a 37 °C. A continuación, se añadieron los compuestos a las muestras de homogeneizado para obtener una concentración final de 1 µM y se agitaron en vórtice. Se tomaron muestras duplicadas de 100 µl cada una a los puntos temporales de 0, 5, 15, 30 y 120 min para la extracción y el análisis. La extracción y el análisis del fármaco precursor se realizaron añadiendo 300 µl de acetonitrilo con 100 ng/ml de patrón interno (labetalol), agitando en vórtice y centrifugando. Se añadieron 150 µl del sobrenadante a 100 µl de agua desionizada y se inyectaron 10 µl en LC/MS.

25 Estabilidad microsomal hepática - Microsomas hepáticos de rata macho o de ser humano (adquiridos en Xenotech, LLC, 20 mg proteína/ml) fueron diluidos con KH₂PO₄ 0,05 M, tampón a pH 7,4 que contenía MgCl₂ 5 mM para obtener 0,5 mg proteína/ml y se precalentó hasta 37 °C. A continuación, se añadieron los compuestos a las muestras homogeneizadas para obtener una concentración final de 1 µM y se agitaron en vórtice. A continuación, se añadió NADPH en tampón KH₂PO₄ 0,05 M, pH 7,4 hasta alcanzar una concentración final de 2 mM para iniciar la reacción. Se tomaron muestras duplicadas de 100 µl cada una a los puntos temporales 0, 3, 6, 10, 15, 20 y 30 min para la extracción y el análisis. La extracción y el análisis del fármaco precursor se realizaron añadiendo 100 µl de acetonitrilo con 100 ng/ml de patrón interno (labetalol), agitando en vórtice y centrifugando. Se inyectaron 10 µl del sobrenadante en el LC/MS. Como control del experimento se utilizó una incubación sin adición de NADPH.

35 Estabilidad del extracto cecal-colónico - Se practicó la eutanasia a ratas hembras (no se habían dejado en ayuno) y el ciego y el colon se extrajeron y se pesaron. El contenido intestinal del ciego y del colon se enjuagó con 20 ml de agua desionizada y los tejidos se volvieron a pesar. Se añadió agua desionizada a la mezcla de contenido cecal-colónico para obtener una dilución 10 x p/v. A continuación, la mezcla se homogeneizó con un homogeneizador Polytron durante 2 minutos y se centrifugó a 5000 rpm en una centrifugadora Beckman Allegra 25r durante 10 minutos. Se extrajo el sobrenadante y se calentó hasta 37 °C en un agitador. A continuación, se añadieron partes alícuotas de 1,5 ml de compuestos para obtener una concentración final de 1 µM y se agitaron en vórtice. Se tomaron muestras duplicadas de 100 µl cada una a los puntos temporales 0, 10, 20, 40, 60 y 180 min para la extracción y el análisis. La extracción y el análisis del fármaco precursor se realizaron añadiendo 300 µl de acetonitrilo con 500 ng/ml de patrón interno (labetalol), agitando en vórtice y centrifugando. Se añadieron 150 µl del sobrenadante a 100 µl de agua desionizada y se inyectaron 10 µl en LC/MS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I o una sal del mismo:



I

en la que,

5 X es un enlace, -C(O)-, -N(R_x)-, -C(O)N(R_x)-, -N(R_x)-C(O)-, -S(O)_n-N(R_x)- o -N(R_x)-S(O)_n;

L es un enlace, alquileo en el que uno o más grupos metileno no adyacentes de dicho alquileo están reemplazados por -O-; arilo divalente o heteroarilo divalente; o L es alquileo-Y-alquileo en el que Y es O, NR_x, S, SO, SO₂ o un heterociclo divalente; en los que dichos grupos alquileo están opcionalmente sustituidos con OH, -C(O)O-R₁, alquilo o alquilo sustituido con OH o -C(O)O-R₁; y en la que un carbono de dichos grupos alquileo y de R_x opcionalmente forman juntos un heterociclo; siempre que cuando X sea distinto de un enlace, entonces L es distinto de un enlace;

W es O o S;

Q es un enlace o un alquileo;

15 R₁ es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, amino, oxo, carboxi, aciloxi, alcóxicarbonilo, alcóxiaciloxi, alcóxicarboniloxi, aminocarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno y un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, oxo, amino y halógeno; y un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, oxo, amino y halógeno;

20 V es -C(O)O-, -C(O)O-(CHR₅)-O-C(O)-, -C(O)O-(CHR₅)-O-C(O)-O-, -C(O)O-(CH₂)_n-Y-, -C(O)N(R₅)-, -C(O)N(R₅)-O-, -NH-C(O)-N(R₅)- o NH-S(O)_n-; en el que Y es un heterociclo divalente opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, OH, amino, carboxilo y oxo;

R₂ es H o R₅;

R₃ está ausente o es un alquilo;

25 R₄ está ausente, H, OH, =O, -R₆, -O-R₆, -C(O)O-R₆, -O-C(O)-R₆, -O-C(O)-O-R₆, -O-C(O)-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NR₅-C(O)-R₆, -NR₅-C(O)-O-R₆, -NR₅-SO₂-R₆, =N-O-R₆;

R₅ es H o alquilo opcionalmente sustituido con un carbociclo o un heterociclo en los que dichos carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, oxo y alquilo;

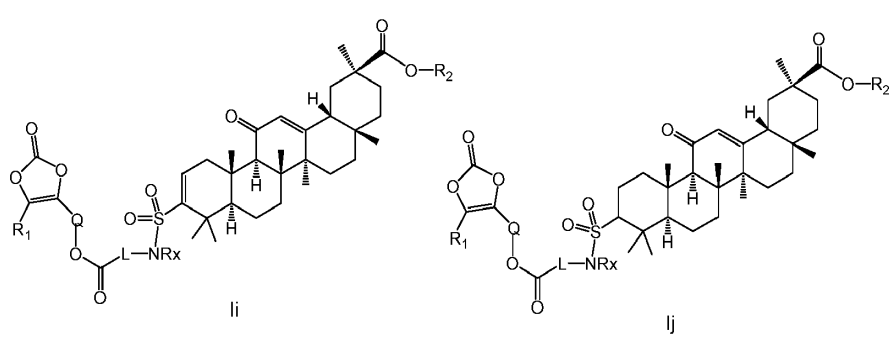
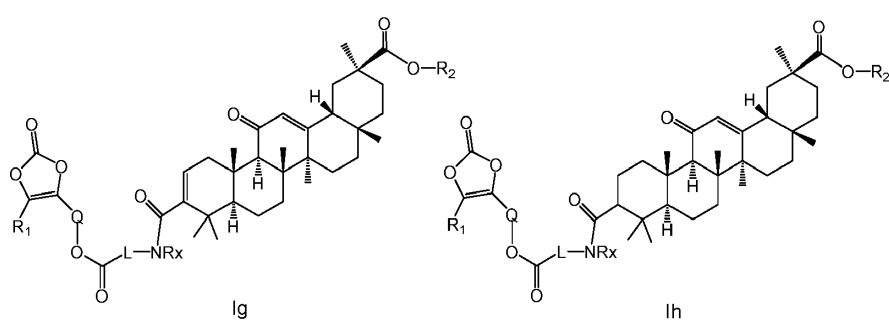
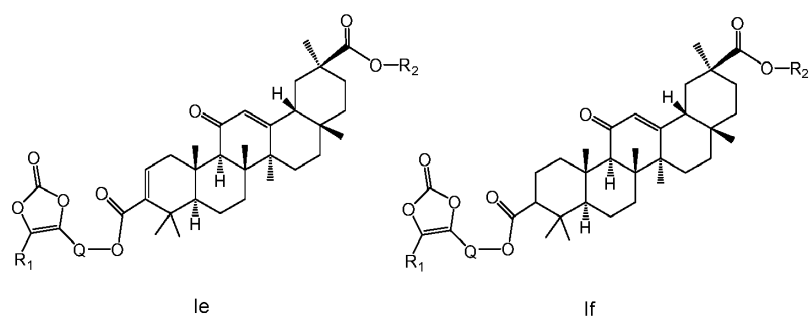
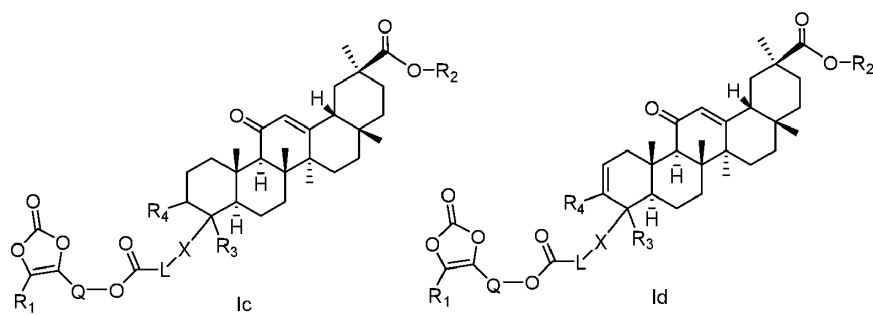
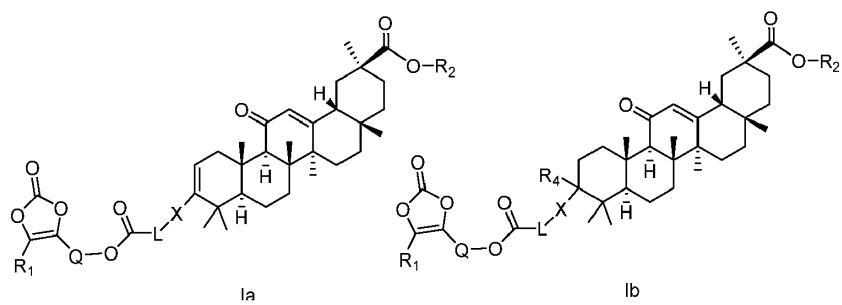
30 R₆ es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo en los que dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, OH, SH, alquiltio, -S(O)-alquilo, -SO₂-alquilo, amino, -NHC(O)-alquilo, oxo, alquilo, carboxilo, acilo, aciloxi, alcóxi, alcóxicarbonilo, un carbociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo, o un heterociclo opcionalmente sustituido con halógeno, OH, amino o alquilo; y en el que uno o más grupos metileno no adyacentes en cada uno de dichos grupos alquilo de R₆ están opcionalmente reemplazados por -O- o -S-;

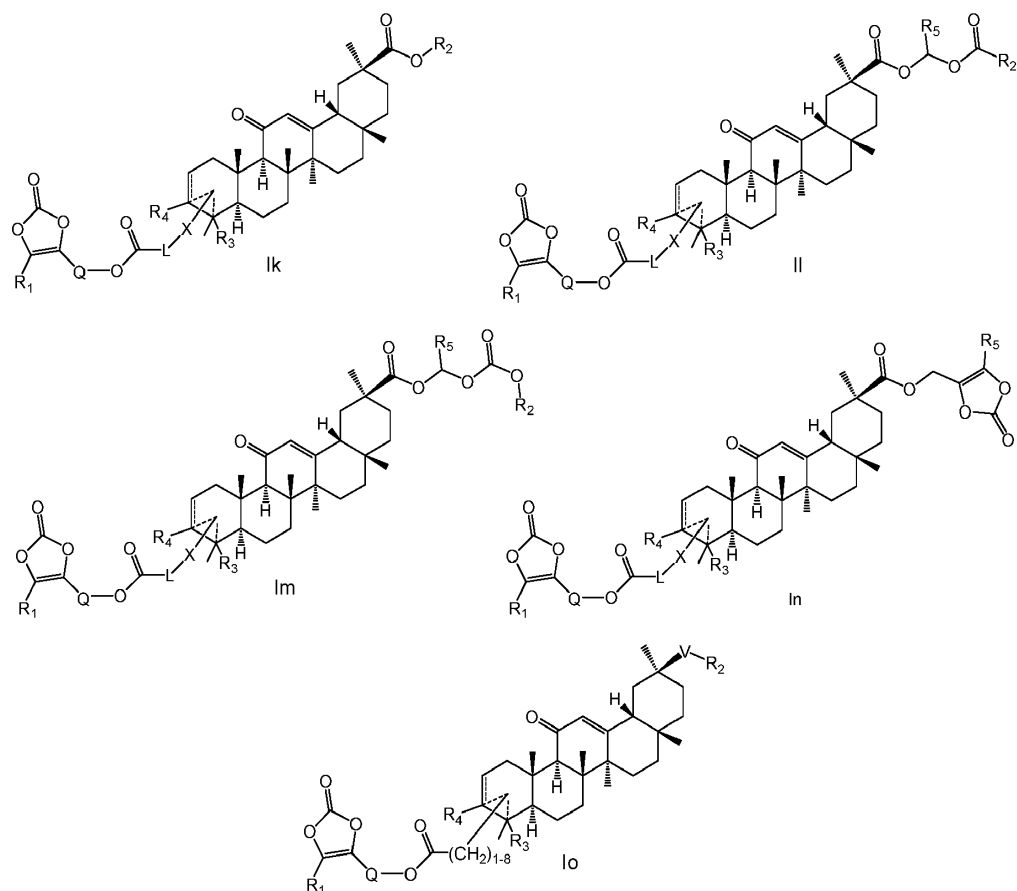
R_x es H, -C(O)O-R₁ o alquilo opcionalmente sustituido con -C(O)O-R₁; y

35 n es 1 o 2,

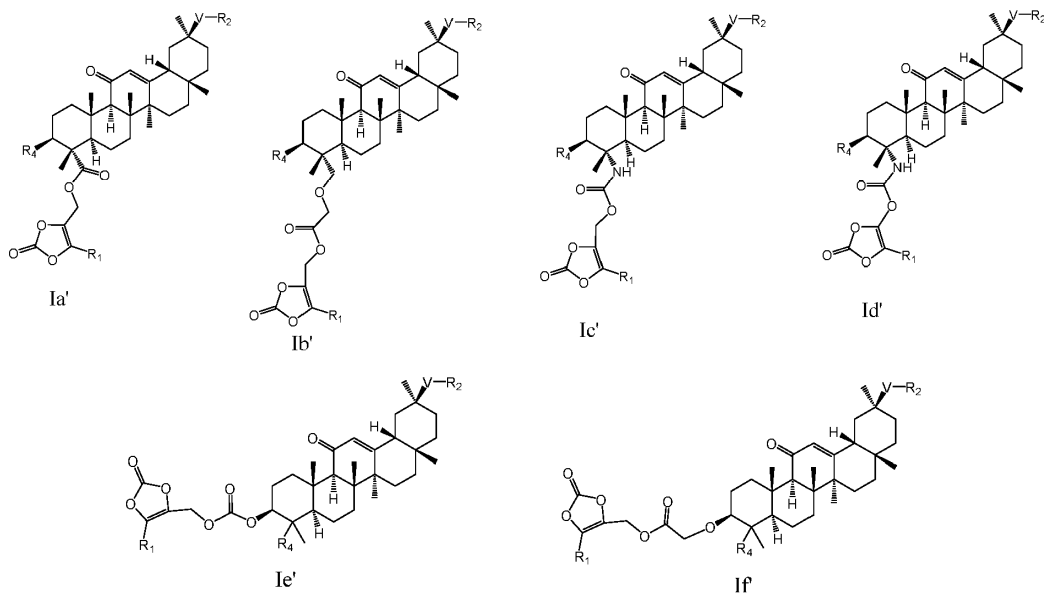
en la que las líneas discontinuas entre las posiciones 2 y 3 del sistema de anillos fusionados indican un enlace simple o doble; y en la que las líneas discontinuas que convergen dentro del sistema de anillos fusionados indican que R₄, cuando está presente, y el grupo que comprende -X-L-C(O)-Q- pueden estar unidos en la posición 3 o en la posición 4 del sistema de anillos fusionados.

40 2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de una cualquiera de la-10:





o de fórmula Ia'-If:



3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que V es -C(O)-O- y R₂ es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que R₁ es metilo, etilo o isopropilo.

10 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X y L son ambos enlaces.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Q es O.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_3 es metilo.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es $-O-C(O)-R_6$ y R_6 es alquilo, carbociclo o heterociclo; en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno carboxi, alcoxi, alquiltio, amino, $NHC(O)$ -alquilo, un heterociclo opcionalmente sustituido con alquilo; y dicho carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo y alquilo, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno carboxi; y en el que uno o más grupos metileno no adyacentes están reemplazados por $-O-$.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es NH_2 , alcoxi, OH , $=N-O$ -alquilo, $=N-OH$.
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es R_6 y R_6 es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es R_6 y R_6 es un heterociclo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo, oxo y alcóxicarbonilo.
12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es $-NHC(O)-R_6$.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es $-NHC(O)-OR_6$ o $-O-C(O)-O-R_6$.
14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es $O-R_6$.
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_4 es $-NR_5R_6$ o $-O-C(O)-R_6$ y R_6 es metilo, etilo o ciclopropilo.

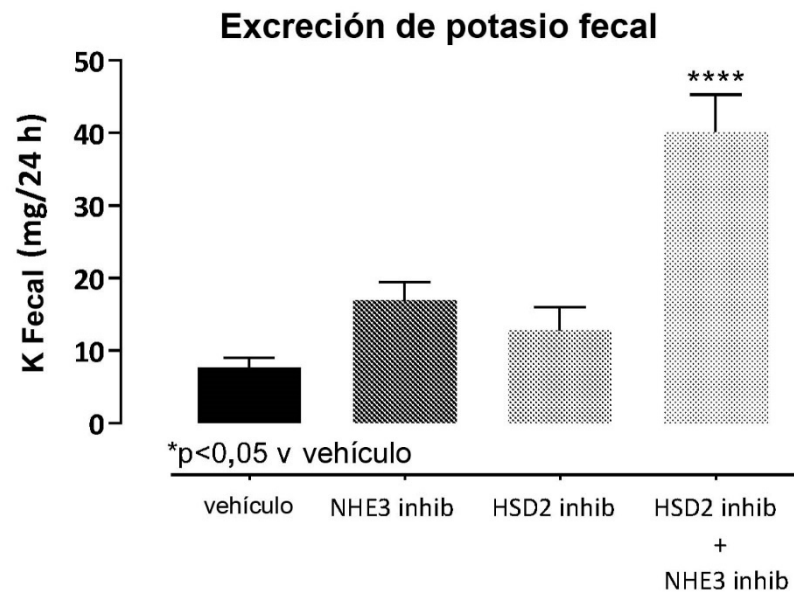


FIGURA 1

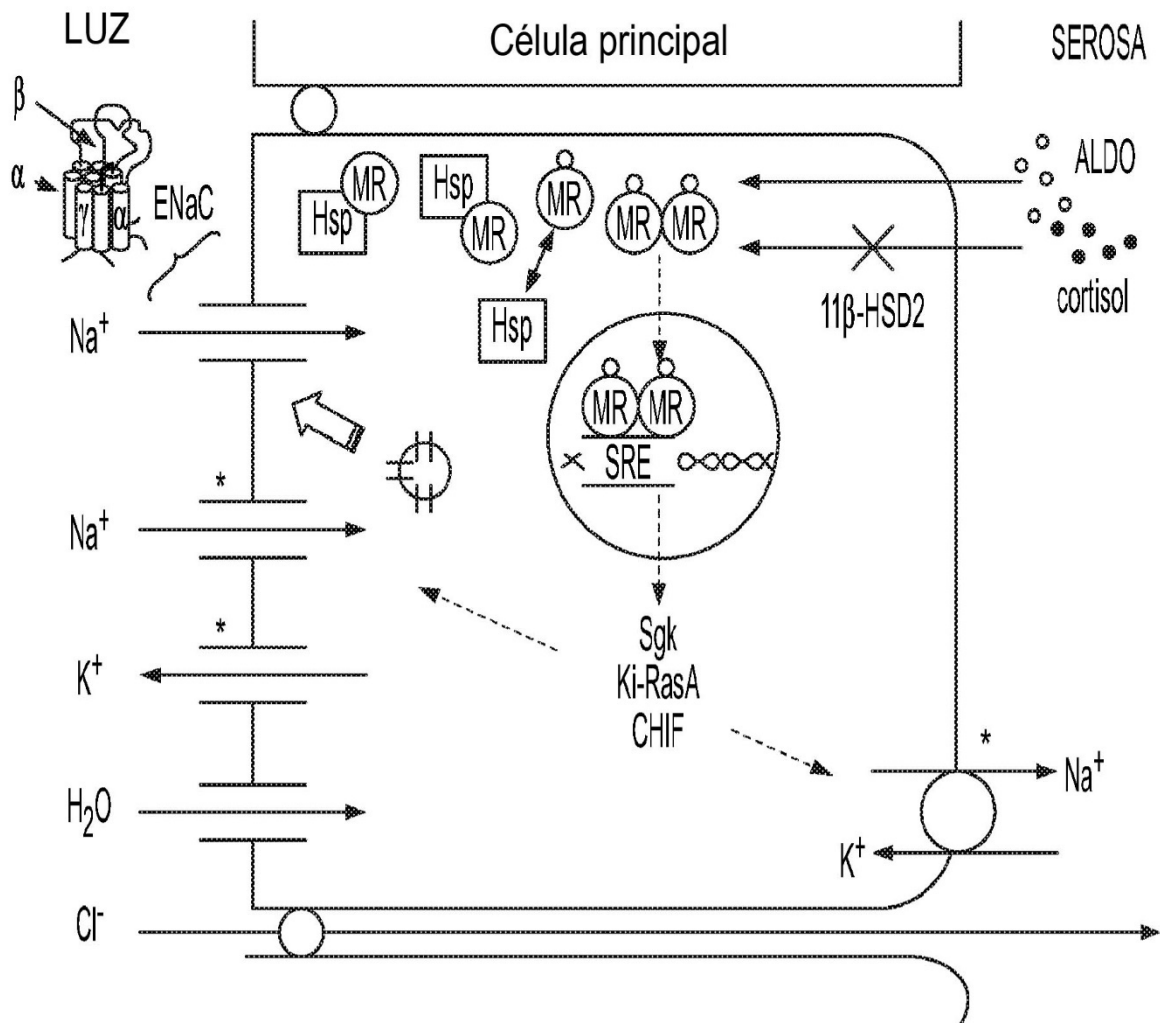


FIGURA 2

