



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-37849

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: **"COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES
CON ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07J 71/00**

71. SOLICITANTE : **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO: **SÖDERTÄLJE, SUECIA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **5 ABR 2010**

(FORMA P 10).

C. Arana S. S. S. S.
04-05-2010
Nº Ejecutor

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037849- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:33:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tira: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 366

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BLADH, Håkan; BURKAMP, Frank; GABOS, Balint; HANSEN, Peter; IVANOVA, Svetlana y LAWITZ, Karolina.**

Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/050890

Fecha: 02/10/08

Publicación Internacional No. WO 2009/044200 A1

Fecha: 09/04/09

⑥

TÍTULO (54)

"COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES CON ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07J 71/00

*A61P 5/44
A61K 31/58*

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04-10-07

(31) Número de Solicitud

60/977,416

⑨

Comprobante de Pago No. 09-97,041 y 10-20,439

Fecha: 23-12-09 y 15-03-2010

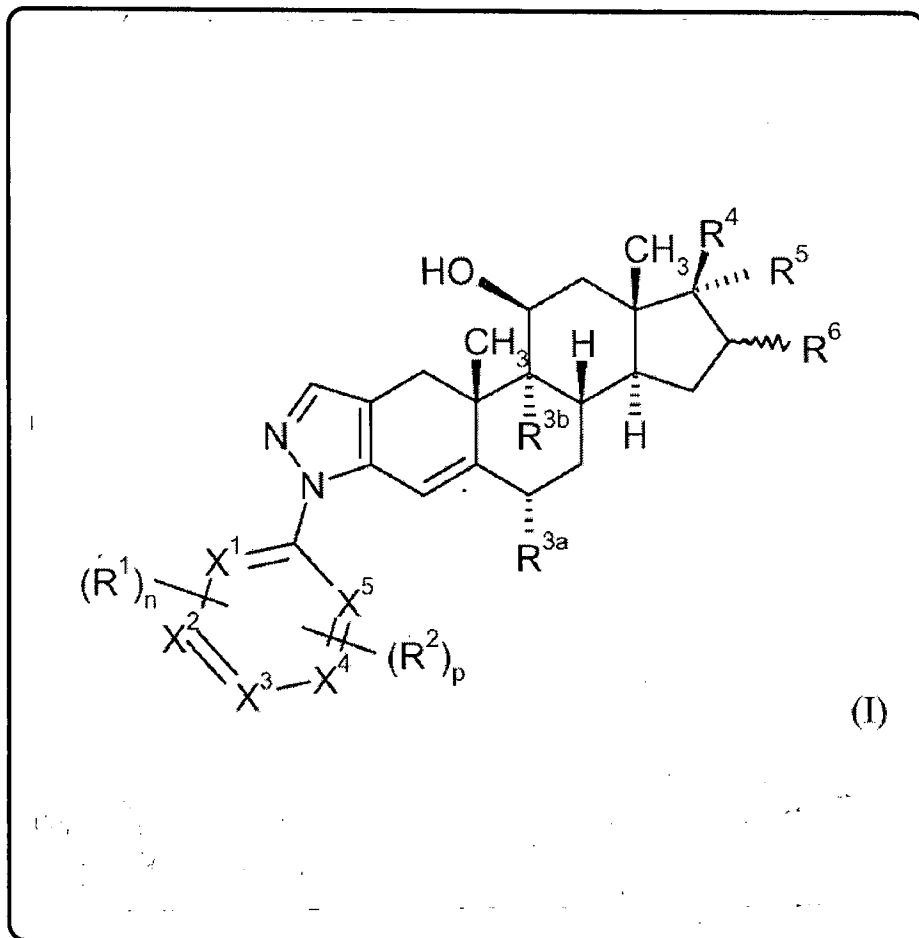
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 97,041
FECHA : DICIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037849- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:33:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 366

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	36907905	23/12/2009	19,160,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

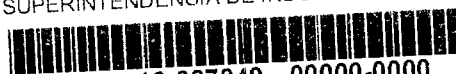
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 20,439
FECHA : MARZO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037849- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:33:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 366

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52817660	15/03/2010	29,624,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	14,000.00
	TOTAL :	\$ 14,000.00

SON: CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

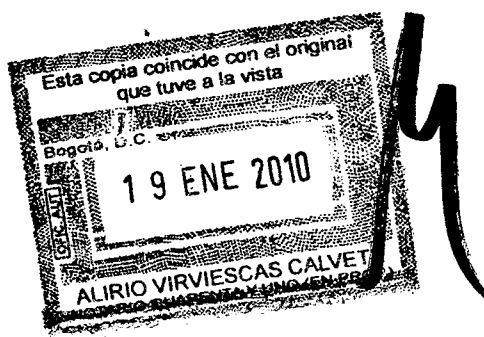
Certificación Notarial

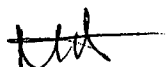
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



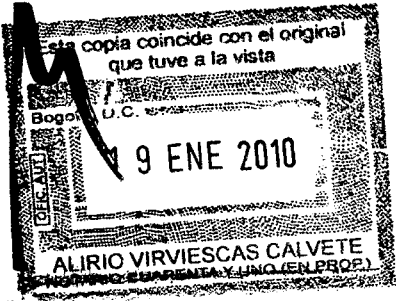
Calavaca Ganges
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MIN/JUSTICIA

COPIA DE LA ACTA DE FIRMAS

12:06

SECRETARÍA DE DEFENSA
DIRECCIÓN GENERAL DE ASISTENCIA

750168
Mauricio Arceaga
COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

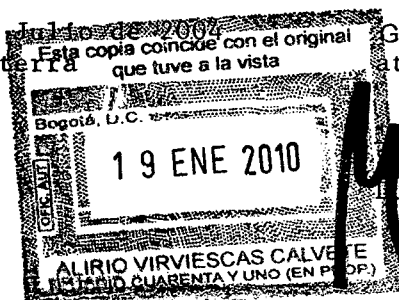
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

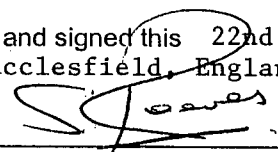
Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England




SIMON RICHARD REEVES
Fully Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



J. H. Hsueh
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

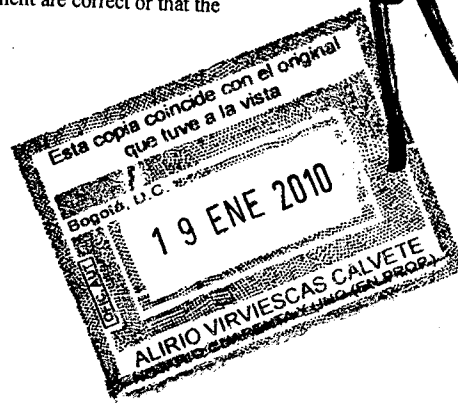
9. Stamp:
timbre:

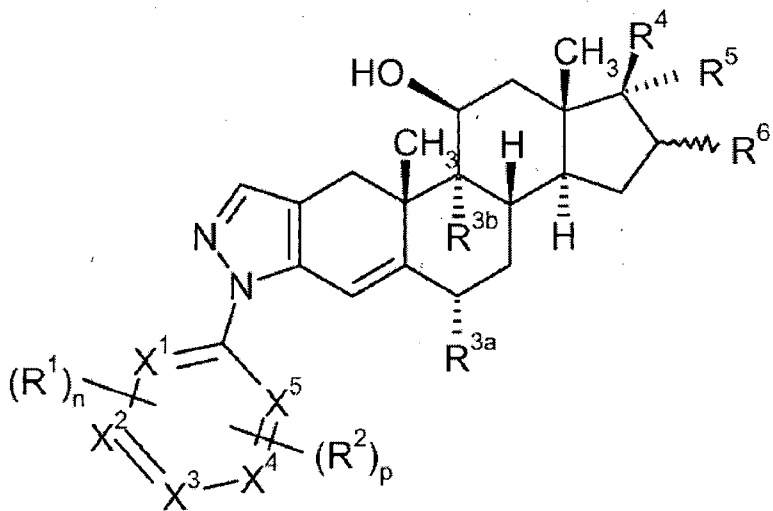
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





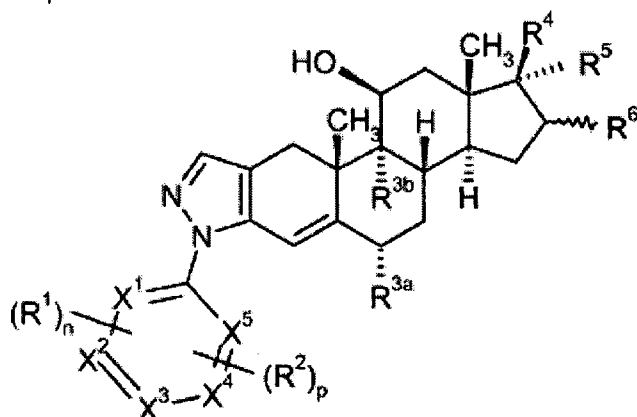
(I)

(21) No.º de solicitud:				(51) Int Cl:	C07J 71/00
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	ASTRAZENECA AB
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	BLADH, Håkan; BURKAMP, Frank; GABOS, Balint; HANSEN, Peter; IVANOVA, Svetlana y LAWITZ, Karolina.
	60/977,416	04-10-07	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04-05-2010				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:	09/04/09
Fecha de presentación de la solicitud: 02/10/08				Nº publicación:	WO 2009/044200 A1
No. de solicitud PCT/GB2008/050890					
(54) Titulo: "COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES CON ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula



(I)

donde

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ representa cada uno independientemente CH o un átomo de nitrógeno, siempre que no más de dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ puedan representar simultáneamente un átomo de nitrógeno;

n y p representa cada uno independientemente 0 ó 1;

R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

R² representa un átomo de halógeno, -C(O)OCH₃, -C(O)-S-CH₂CN, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-heterociclilo, -SO₂CH₃, un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo metilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, -OCH₂CH=CH₂ o -NR⁷R⁸;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o flúor;

R⁴ representa -C(O)-S-C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂Cl, -C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹ o -C(O)-CH(R¹¹)-Y-R⁹;

R⁵ representa hidroxilo, -OCH₂SCH₃, -O-C(O)-R¹⁰, -O-C(O)-NH-R¹⁰, -O-C(O)-O-R¹⁰ u -O-C(O)-S-R¹⁰;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo, y cuando R⁵ es diferente a un grupo hidroxilo, R⁶ puede representar adicionalmente un grupo hidroxilo;

R⁷ y R⁸ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃, o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que opcionalmente contiene un heterogrupa de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, S(O)_m y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;

m es 0, 1 ó 2;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo >NH;

R⁹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -S-CN, -C(O)N(R¹²)₂, alcóxicarbonilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ carbonilo (opcionalmente sustituido por -OC(O)CH₃), alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ tio, -C(O)-S-alquilo C₁-C₆, -C(=CH₂)-O-CH₂OCH₃, alquil C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄ carbonilo;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ carbonilo o cicloalquilo C₃-C₇) o un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, pudiendo dicho sistema de anillo estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ tio, alquil C₁-C₆ sulfinilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, alquil C₁-C₆ carbonilo, alquil C₁-C₆ carbonilo, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, amino (-NH₂), carboxamido (-CONH₂), (mono) alquil C₁-C₆ amino, (di) alquil C₁-C₆ amino y fenilo;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

cada R¹² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

con la condición de que cuando R⁴ representa -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OC(O)C₂H₅ o -C(O)CH₂Cl, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ representa cada uno CH y R⁵ representa -O-C(O)-R¹⁰ donde R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆, entonces al menos uno de R¹ y R² está presente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 05-04-2010

(51) Clasificación Internacional: C07J 71/00

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BLADH, Håkan; BURKAMP, Frank; GABOS, Balint; HANSEN, Peter; IVANOVA, Svetlana y LAWITZ, Karolina.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/977,416

(32) **Fecha**
04-10-07

(33) **País**
US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-05-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-08

No. de solicitud **PCT/GB2008/050890**

(87) Publicación internacional

Fecha: 09-04-09

N° publicación: **WO 2009/044200 A1**

(54) Título: "COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES CON ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-04-2010

(51) Clasificación Internacional: C07J 71/00

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BLADH, Håkan; BURKAMP, Frank; GABOS, Balint; HANSEN, Peter; IVANOVA, Svetlana y LAWITZ, Karolina.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
60/977,416 04-10-07 US

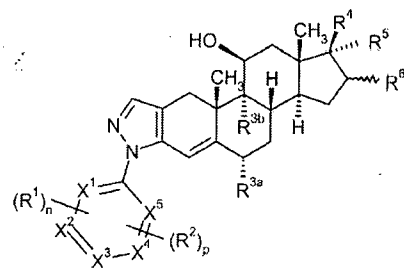
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-05-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-10-08
No. De solicitud PCT/GB2008/050890

(87) Publicación internacional:

Fecha: 09-04-09

No. Publicación: WO 2009/044200 A1



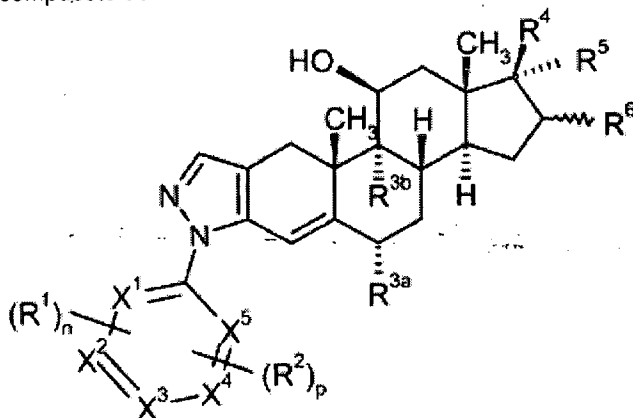
(I)

(54) Título: "COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES CON ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula



(I)

donde

X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ representa cada uno independientemente CH o un átomo de nitrógeno, siempre que no más de dos de X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ puedan representar simultáneamente un átomo de nitrógeno;

n y p representa cada uno independientemente 0 ó 1;

R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

R² representa un átomo de halógeno, -C(O)OCH₃, -C(O)-S-CH₂CN, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-heterociclilo, -SO₂CH₃, un grupo alqueno C₂-C₆ o un grupo metilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, -OCH₂CH=CH₂ o -NR⁷R⁸;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o flúor;

R⁴ representa -C(O)-S-C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂Cl, -C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹ o -C(O)-CH(R¹¹)-Y-R⁹;

R⁵ representa hidroxilo, -OCH₂SCH₃, -O-C(O)-R¹⁰, -O-C(O)-NH-R¹⁰, -O-C(O)-O-R¹⁰ u -O-C(O)-S-R¹⁰;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo, y cuando R⁵ es diferente a un grupo hidroxilo, R⁶ puede representar adicionalmente un grupo hidroxilo;

R⁷ y R⁸ representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o hidroxialquilo C₁-C₃, o

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que opcionalmente contiene un heterogrupa de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, S(O)_m y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃;

m es 0, 1 ó 2;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo >NH;

R⁹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -S-CN, -C(O)N(R¹²)₂, alcóxicarbonilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆ carbonilo (opcionalmente sustituido por -OC(O)CH₃), alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ tio, -C(O)-S-alquilo C₁-C₆, -C(=CH₂)-O-CH₂OCH₃, alquil C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcóxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄ carboniloxi;

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆ (opcionalmente sustituido por halógeno, alcóxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄ carboniloxi o cicloalquilo C₃-C₇) o un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, pudiendo dicho sistema de anillo estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ tio, alquil C₁-C₆ sulfonilo, alquil C₁-C₆ sulfonilo, alquil C₁-C₆ carbonilo, alquil C₁-C₆ carboniloxi, alcóxi C₁-C₆ carbonilo, amino (-NH₂), carboxamido (-CONH₂), (mono) alquil C₁-C₆ amino, (di) alquil C₁-C₆ amino y fenilo;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

cada R¹² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

con la condición de que cuando R⁴ representa -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OC(O)C₂H₅, o -C(O)CH₂Cl, Y₁-Y₂-Y₃-Y₄ representa cada uno CH y R⁵ representa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050890

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J71/00 A61K31/58 A61P5/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANNAH J ET AL: "SUBSTITUTED PYRAZOLO CORTICOIDS AS TOPICAL ANTI INFLAMMATORY AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, no. 2, 1975, pages 168-172, XP002514336 ISSN: 0022-2623	1-16
Y	page 170; table III; compounds 4,6,17-19 page 171, column 1, paragraph 4	1-16
X	EP 0 000 471 A (SCHERING AG) 7 February 1979 (1979-02-07)	1-16
Y	page 3, paragraph 3; example 1	1-16
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 February 2009

Date of mailing of the international search report

20/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. HIRSCHMANN ET AL: "Synthesis and Structure of Steroidal 4-Pregнено [3,2-c]Pyrazoles. A Novel Class of Potent Anti-inflammatory Steroids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 85, no. 1, 1963, pages 120-122, XP002514337 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC.	1-16
Y	page 122; compounds VIII, XIII, XV page 121, column 2, last paragraph -----	1-16
X	R. HIRSCHMANN ET AL: "Synthesis of Pregn-4-eno[3,2-c]pyrazoles related to 9.alpha.-Fluoro-16.alpha.-methylcortisol" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 7, no. 3, 1964, pages 352-355, XP002514338 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON.	1-16
Y	page 352, column 1; compound XI page 353, column 1, paragraph 5 -----	1-16
X	SUGAI S ET AL: "Studies on topical antiinflammatory corticosteroids. III. Synthesis and vasoconstrictive activity of 11 beta,17 alpha,21-trihydroxy-2'-phenyl-2'H-2,4-pregnadieno[3,2-c]pyrazol-20-one derivatives." CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN APR 1986, vol. 34, no. 4, April 1986 (1986-04), pages 1613-1618, XP002514339 ISSN: 0009-2363	1-16
Y	page 1614; compounds 1,3A,3B,4,5B,5C page 1615; table III -----	1-16
X	HOYTE R M ET AL: "Iodinated and fluorinated steroid 2'-aryl-[3,2-c]pyrazoles as potential glucocorticoid receptor imaging agents - Potent glucocorticoids containing bulky A-ring substituents and no C3-carbonyl" STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 63, no. 11, 1 November 1998 (1998-11-01), pages 595-602, XP004144121 ISSN: 0039-128X	1-16
Y	page 598; compounds 6,10A,10B,11 page 599, column 2, paragraph 2; compound 12 page 600, column 1, paragraph 2; compound 13 page 600, column 2; table 1 ----- -/--	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOYTE ROBERT M ET AL: "Synthesis of halogen-substituted pyridyl and pyrimidyl derivatives of [3,2-c]pyrazolo corticosteroids: strategies for the development of glucocorticoid receptor mediated imaging agents." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 21 NOV 2002, vol. 45, no. 24, 21 November 2002 (2002-11-21), pages 5397-5405, XP002514340 ISSN: 0022-2623	1-16
Y	page 5398; compounds 2-6 page 5399; compounds 2-6, 16A-C, 18A, B page 5400, column 2; table 1	1-16
X	WUST F ET AL: "Synthesis of novel arylpyrazolo corticosteroids as potential ligands for imaging brain glucocorticoid receptors" STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 68, no. 2, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 177-191, XP004412034 ISSN: 0039-128X	1-16
Y	page 184; compound 5 page 186; compounds 16, 17 page 189; table 1	1-16
X	KAHN M G C ET AL: "Microwave-enhanced nucleophilic fluorination in the synthesis of fluoropyridyl derivatives of [3,2-c]pyrazolo-corticosteroids, potential glucocorticoid receptor-mediated imaging agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 13, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 3454-3458, XP025107391 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2006-07-01]	1-16
Y	page 3455; compounds IA-C, II page 3456; table 1	1-16
Y	WO 2006/108572 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; CROSS WENDY ISABEL [GB]; HANNAN MATTHEW LAWRENCE). 19 October 2006 (2006-10-19) page 1, paragraphs 2, 3	1-16
Y	WO 02/088167 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; BIGGADIKE KEITH [GB]; JONES PAUL [GB]; PAYNE JER) 7 November 2002 (2002-11-07) page 1, paragraph 1 page 4 - page 5	1-16
	----- -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LOFTSSON T ET AL: "The pharmacokinetics and transdermal delivery of loteprednol etabonate and related soft steroids" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 2-3, 1 June 1994 (1994-06-01), pages 293-299, XP023861827 ISSN: 0169-409X [retrieved on 1994-06-01] page 295; table 1; compounds 4-7,9,10 page 297; table 3; compounds 1,13-16 -----	1-16
Y	BODOR N S ET AL: "Novel soft steroids: effects on cell growth in vitro and on wound healing in the mouse" STEROIDS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 56, no. 8, 1 August 1991 (1991-08-01), pages 434-439, XP023431260 ISSN: 0039-128X [retrieved on 1991-08-01] page 435, column 1; compounds 3-5 page 437; tables 1-3 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/050890

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0000471	A	07-02-1979	DE 2727367 A1	04-01-1979
WO 2006108572	A	19-10-2006	EP 1866325 A2	19-12-2007
			JP 2008534638 T	28-08-2008
WO 02088167	A	07-11-2002	AR 033290 A1	10-12-2003
			AT 411334 T	15-10-2008
			AU 2007201491 A1	26-04-2007
			BR 0209271 A	15-06-2004
			CA 2445839 A1	07-11-2002
			CN 1527838 A	08-09-2004
			CZ 20032958 A3	17-03-2004
			DK 1383786 T3	12-01-2009
			EP 1383786 A1	28-01-2004
			HU 0400070 A2	28-04-2004
			JP 2004528354 T	16-09-2004
			MX PA03009940 A	29-01-2004
			NO 20034708 A	22-12-2003
			NZ 528888 A	28-10-2005
			PL 366937 A1	07-02-2005
			US 2004171597 A1	02-09-2004
			US 2007297989 A1	27-12-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/044200 A1

(51) International Patent Classification:
C07J 71/00 (2006.01) **A61P 5/44** (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

Lund, S-221 87 Lund (SE). **LAWITZ, Karolina** [SE/SE];
AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050890

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 2 October 2008 (02.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/977,416 4 October 2007 (04.10.2007) US

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except MG, US*): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for MG only*): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

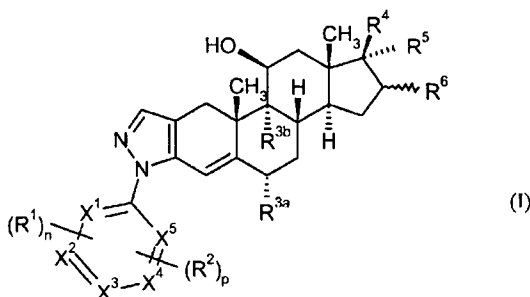
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BLADH, Håkan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **BURKAMP, Frank** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **GABOS, Balint** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **HANSEN, Peter** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **IVANOVA, Svetlana** [RU/SE]; AstraZeneca R & D

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: STEROIDAL [3, 2-C] PYRAZOLE COMPOUNDS, WITH GLUCOCORTICOID ACTIVITY



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) wherein n, p, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined in the specification, a process for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 2009/044200 A1

**COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES CON ACTIVIDAD
GLUCOCORTICOIDE**

RESUMEN – OBJETO Y FINAIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) en donde n, p, R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, y R⁶ son como se ha definido en la descripción, un proceso para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

COMPUESTOS DE [3,2-C]PIRAZOL ESTEROIDES CON ACTIVIDAD GLUCOCORTICOIDE

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad agonista del receptor de glucocorticoesteroides, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso terapéutico, en particular para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.
- 10 Los glucocorticoesteroides (GC) que tienen propiedades antiinflamatorias son conocidos y ampliamente utilizados para el tratamiento de enfermedades tales como artritis inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artropatía psoriática), otras enfermedades reumatoides tales como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis, incluida la arteritis temporal y la poliarteritis nodosa, enfermedad
- 15 intestinal inflamatoria tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enfermedades pulmonares tales como asma y enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, así como también muchas otras afecciones tales como polimialgia reumática. Los GC también se han utilizado ampliamente debido a sus propiedades inmunosupresoras en la prevención y el tratamiento de rechazo de transplantes. Finalmente, los GC se han utilizado por sus
- 20 efectos antitumorales en distintas malignidades.

Los GC actúan vía receptores de glucocorticoides (GR) específicos que son miembros de una superfamilia de receptores nucleares. La unión a ligandos promueve la dimerización de los receptores, la unión a ADN y la activación transcripcional. Este mecanismo de la

25 acción de los GC se encuentra bien definido in vitro y es fundamental para la regulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y la gluconeogénesis, así como también la transcripción de genes antiinflamatorios tales como proteína quinasa fosfatasa-1 activada por mitógenos (MKP-1) e inhibidor de proteasa leucocitaria secretoria (SLPI) in vivo. El receptor unido a ligando también es capaz de suprimir la transcripción de genes de

30 forma independiente a la dimerización, interfiriendo con la actividad de los factores de

transcripción, tales como AP-1 y NFkB, cuyo papel es fundamental en la reacción inflamatoria.

Luego de la unión al ligando, el GR se desplaza del citoplasma de la célula al núcleo y se une a elementos de respuesta a los glucocorticoides en regiones reguladoras de genes objetivo. El GR activado recluta entonces co-factores, incluida la proteína 1 que interactúa con el receptor de glucocorticoides (GRIP-1) y el coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1). Estas proteínas accesorias se unen al receptor y enlazan el GR con la maquinaria de transcripción general para impulsar la transcripción a genes objetivo.

10

Los efectos de los glucocorticoides sobre la transcripción pueden ser mediados no solo por la unión directa del GR activado al ADN objetivo, homodimerización y reclutamiento de coactivadores (lo que se conoce como “transactivación”), sino también por la interferencia del GR con otra función del factor de transcripción, incluyendo AP-1 y NFkB, mediante complejación con estos otros factores de transcripción y evitando que se unan a sus genes objetivo, lo que conduce a la represión de los genes normalmente regulados hacia arriba por AP-1 o NFkB (lo que se conoce como “transrepresión”). Estas dos formas de actividad de los receptores son dissociables y los efectos negativos sobre la actividad de NFkB pueden retenerse en ausencia de transactivación. Aparentemente, la transrepresión es en gran medida responsable de mediar la actividad antiinflamatoria terapéuticamente deseable del GR. Curiosamente, el valor de CI_{50} para la inhibición de AP-1 o NFkB (0,04 nM) es menor que el valor de CE_{50} para la activación de genes objetivo (5 nM) y aun así con frecuencia se necesitan dosis altas de GC para tratar pacientes con enfermedades inflamatorias. Una explicación es que la citoquinas expresadas en el sitio de inflamación pueden inducir una resistencia a los glucocorticoides relativa, por ejemplo mediante la activación de AP-1 o NFkB. Esto es importante, ya que muchas citoquinas pro-inflamatorias producen señales mediante la activación de NFkB y se cree que una importante acción antiinflamatoria de los GC es mediada por una acción de NFkB opuesta.

20

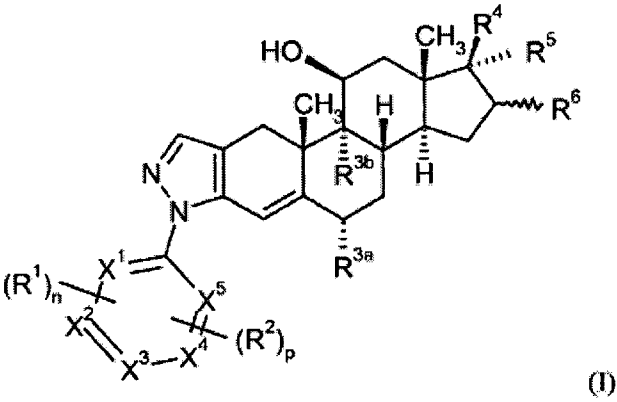
25

La Solicitud de Patente Japonesa Publicada N.º 60067495 describe ciertos pregnenopirazoles como agentes antiinflamatorios.

30

Se ha descubierto una nueva serie de glucocorticoesteroides que tiene una prolongada duración y puede administrarse una vez al día.

Por lo tanto, de conformidad con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula



en donde

X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 representa cada uno independientemente CH o un átomo de nitrógeno, siempre que no más de dos de X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 simultáneamente puedan representar un átomo de nitrógeno;

n y p representa cada uno independientemente 0 ó 1;

R^1 representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

R^2 representa un átomo de halógeno, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)-S-CH_2CN$, $-C(O)-S-CH_3$, $-C(O)$ -heterociclilo, $-SO_2CH_3$, un grupo alquenilo C_2-C_6 o un grupo metilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, $-OCH_2CH=CH_2$ o $-NR^7R^8$;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o flúor;

R^4 representa $-C(O)-S-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ o $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$;

R^5 representa hidroxilo, $-OCH_2SCH_3$, $-O-C(O)-R^{10}$, $-O-C(O)-NH-R^{10}$,
-O-C(O)-O- R^{10} u $-O-C(O)-S-R^{10}$;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo y cuando R^5 es
diferente a un grupo hidroxilo, R^6 puede representar adicionalmente un grupo hidroxilo;

5 R^7 y R^8 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo
alquilo C_1-C_3 o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo
heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que opcionalmente
contiene un heterogrupo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, $S(O)_m$ y oxígeno,
10 estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente
seleccionado de hidroxilo, alquilo C_1-C_3 e hidroxialquilo C_1-C_3 ;

m es 0, 1 ó 2;

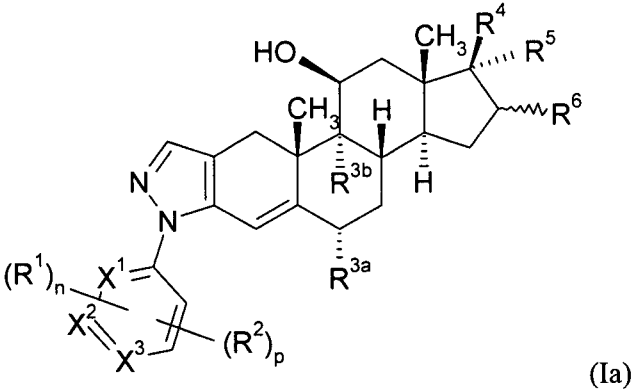
Y representa un átomo de azufre u oxígeno o un grupo $>NH$;

R^9 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-S-CN$, $-C(O)N(R^{12})_2$, alcoxi C_1-C_6
15 carbonilo, alquil C_1-C_6 carbonilo (opcionalmente sustituido por $-OC(O)CH_3$), alquil C_1-C_6
carboniloxi, alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 tio, $-C(O)-S$ -alquilo C_1-C_6 , $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$,
alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando los últimos
cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se seleccionan
independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcoxi C_1-C_4 y alquil C_1-
20 C_4 carboniloxi;

R^{10} representa alquilo C_1-C_6 (opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi C_1-C_4 ,
alquil C_1-C_4 carboniloxi o cicloalquilo C_3-C_7) o un sistema de anillo heterocíclico o
carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros el cual puede sustituirse
opcionalmente por al menos un sustituyente que se selecciona de halógeno, carboxilo,
25 hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,
hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 tio, alquil C_1-C_6
sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo, alquil C_1-C_6 carbonilo, alquil C_1-C_6 carboniloxi, alcoxi C_1-
 C_6 carbonilo, amino ($-NH_2$), carboxamido ($-CONH_2$), (mono)alquil C_1-C_6 amino, (di)alquil
 C_1-C_6 amino y fenilo;

R^{11} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y
cada R^{12} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
con la condición de que cuando R^4 representa $-C(O)CH_2OH$, $-C(O)CH_2OC(O)C_2H_5$ o $-C(O)CH_2Cl$, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno CH y R^5 representa $-O-C(O)-R^{10}$
5 donde R^{10} representa alquilo C_1-C_6 , entonces al menos uno de R^1 y R^2 está presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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



10 donde
 X^1 , X^2 y X^3 representa cada uno CH o, como alternativa, uno de X^1 , X^2 y X^3 puede
representar adicionalmente un átomo de nitrógeno;
 n y p representa cada uno independientemente 0 ó 1;
 R^1 representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;
15 R^2 representa $-CO_2CH_3$, un átomo de halógeno, o un grupo metilo opcionalmente
sustituido por un hidroxilo o un grupo $-NR^7R^8$;
 R^{3a} representa un átomo de hidrógeno y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o
flúor;
 R^4 representa $-C(O)CH_2OH$ o $-C(O)-Y-CH_2R^9$;
20 R^5 representa un grupo $-O-C(O)-R^{10}$, $-O-C(O)-NH-R^{10}$, $-O-C(O)-O-R^{10}$ u
 $-O-C(O)-S-R^{10}$;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un hidroxilo o un grupo metilo;

R^7 y R^8 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3 , o

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que opcionalmente contiene un heterogrupos de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, $S(O)_m$ y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_1-C_3 e hidroxialquilo C_1-C_3 ;

m es 0, 1 ó 2;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $>NH$;

R^9 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo o ciano; y

R^{10} representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 tio, alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo, alquil C_1-C_6 carbonilo, alquil C_1-C_6 carboniloxi, alcoxi C_1-C_6 carbonilo, amino ($-NH_2$), carboxamido ($-CONH_2$), (mono) alquil C_1-C_6 amino, (di) alquil C_1-C_6 amino y fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique de otra forma, un grupo sustituyente alquilo, alquenilo o alquinilo o un resto alquilo, alquenilo o alquinilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de restos/grupos alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Ejemplos de restos/grupos alquenilo C_2-C_6 incluyen

etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. Ejemplos de restos/grupos alquínico C_2-C_6 incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

De manera similar, una fracción/un grupo alquileo puede ser lineal o ramificado. Los
5 ejemplos de grupos/fracciones alquileo C_1-C_6 incluyen metileno, etileno, n-propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1-, 2- o 3-metilpropileno y 1-, 2- o 3-etilpropileno. Un grupo o una fracción sustituyente haloalquilo C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6 comprenderán al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, cuyos
10 ejemplos incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo. Un grupo o una fracción sustituyente hidroxialquilo C_1-C_6 comprenderá al menos un grupo hidroxilo, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, cuyos ejemplos incluyen $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ y $-CH(CH_2OH)_2$.

Los grupos dialquilamino en un grupo o fracción alquil C_1-C_6 amino pueden ser iguales o
15 diferentes uno respecto del otro. En la definición de R^{10} , el sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un sistema de anillo insaturado puede estar parcial o plenamente insaturado. Cuando R^2 representa $-C(O)-$ heterociclilo, el término "heterociclilo" se refiere a anillos heterocíclicos saturados, por ejemplo anillos que contienen de 3 a 10 átomos en el
20 anillo, de los cuales hasta cuatro se seleccionan de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos particulares de fracciones heterociclilo incluyen morfolinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo. Con el fin de evitar dudas, deberá entenderse que las definiciones de los restos/grupos heterocíclicos en la fórmula (I) no pretenden incluir estructuras inestables ni ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está
25 presente, puede unirse a cualquier átomo del anillo adecuado.

Cuando cualquier grupo o resto químico en la fórmula (I) se describe como opcionalmente sustituido, podrá apreciarse que el resto o grupo puede ser insustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y naturaleza de los

sustituyentes se seleccionará de forma tal de evitar combinaciones estéricamente indeseables.

En la fórmula (I), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno CH (para formar un anillo fenilo) o, de forma alternativa, uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 adicionalmente pueden
5 representar un átomo de nitrógeno (por ejemplo para formar un anillo piridilo, pirazinilo o piridazinilo).

En una realización de la invención, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno CH.
10

En otra realización, uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa un átomo de nitrógeno y los otros representan CH.

En una realización adicional, X^2 y X^3 representa cada uno un átomo de nitrógeno y X^1 , X^4 y X^5 representa cada uno CH, o, X^3 y X^4 representa cada uno un átomo de nitrógeno y X^1 , X^2 y X^5 representa cada uno CH, o X^1 y X^4 representa cada uno un átomo de nitrógeno y X^2 , X^3 y X^5 representa cada uno CH, o X^2 y X^5 representa cada uno un átomo de nitrógeno y X^1 , X^3 y X^4 representa cada uno CH.
15

En una realización de la invención n es 1 y p es 0 ó 1.
20

De esta forma, en un aspecto, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno CH, n es 1 y p es 0.

En otro aspecto, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno CH, n es 1 y p es 1.
25

En otro aspecto adicional, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno independientemente CH o un átomo de nitrógeno, siempre que al menos uno y no más de dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representan simultáneamente un átomo de nitrógeno, n es 0 y p es 0.

En otro aspecto, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa cada uno independientemente CH o un átomo de nitrógeno, siempre que solo uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 representa un átomo de nitrógeno, n es 1 y p es 0.

- 5 R^1 representa un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) o un grupo metilo o metoxi.

En una realización de la invención, R^1 representa un átomo de flúor, cloro o bromo, particularmente un átomo de flúor.

10

En otra realización, R^1 representa un grupo metilo.

En una realización adicional, cuando n es 1 y X^3 representa CH, X^3 está sustituido por R^1 .

- 15 R^2 representa un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), -C(O)OCH₃, -C(O)-S-CH₂CN, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-heterociclilo, -SO₂CH₃, un grupo alqueno C₂-C₆ o C₂-C₄ (por ejemplo, etenilo), o un grupo metilo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, metoxi, -OCH₂CH=CH₂ o -NR⁷R⁸.

20

En una realización, R^2 representa -C(O)OCH₃, -C(O)-S-CH₂CN, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-morfolinilo, -SO₂CH₃, etenilo o un grupo metilo opcionalmente sustituido por halógeno (por ejemplo, flúor, cloro o bromo), hidroxilo, metoxi o -OCH₂CH=CH₂.

- 25 En otra realización, R^2 representa un grupo metilo sustituido por un grupo hidroxilo, es decir -CH₂OH.

En una realización de la invención R^{3a} y R^{3b} representa cada uno un átomo de hidrógeno.

En otra realización de la invención R^{3a} representa un átomo de hidrógeno y R^{3b} representa un átomo de flúor.

5

R^4 representa $-C(O)-S-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ o $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$;

10

En una realización de la invención, R^4 representa $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ o $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$.

R^5 representa hidroxilo, $-OCH_2SCH_3$, $-O-C(O)-R^{10}$, $-O-C(O)-NH-R^{10}$, $-O-C(O)-O-R^{10}$ u $-O-C(O)-S-R^{10}$, en particular un grupo hidroxilo, $-OCH_2SCH_3$, $-O-C(O)-R^{10}$ u $-O-C(O)-O-R^{10}$.

15

En una realización de la invención, R^5 representa $-O-C(O)-R^{10}$.

20

R^6 representa un átomo de hidrógeno o halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) o un grupo metilo y cuando R^5 es diferente a un grupo hidroxilo, R^6 puede representar adicionalmente un grupo hidroxilo.

En una realización, R^5 representa un grupo $-O-C(O)-R^{10}$ y R^6 representa un átomo de hidrógeno.

25

R^7 y R^8 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_3 (metilo, etilo, n-propilo o isopropilo) o un hidroxialquilo C_1-C_3 (por ejemplo, hidroximetilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_3OH$ o $-CH(CH_2OH)_2$), o R^7 y R^8 junto con

el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros, preferentemente 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heterogrupo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, S(O)_m y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un
5 sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente, seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁-C₃ (metilo, etilo, n-propilo o isopropilo) e hidroxialquilo C₁-C₃ (por ejemplo, hidroximetilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH o -CH(CH₂OH)₂).

10 Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados o parcialmente saturados de 3 a 8 miembros incluyen morfolina, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 3-pirrolina, isoindolina, tetrahidroquinolina y tiomorfolina.

En una realización, R⁷ y R⁸ representa cada uno independientemente un átomo de
15 hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂ (particularmente etilo) o hidroxialquilo C₂-C₃.

En otra realización, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heterogrupo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, S(O)_m y oxígeno,
20 estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃.

En otra realización adicional, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene un
25 heterogrupo de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo), estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁-C₃ e hidroxialquilo C₁-C₃.

En otra realización adicional, R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que opcionalmente contiene un heterogrupa de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno, estando el
5 anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, metilo e hidroximetilo.

En una realización de la invención, m es 0.

10 Y representa un átomo de azufre u oxígeno o un grupo $>NH$, particularmente un átomo de azufre u oxígeno.

R^9 representa hidrógeno, halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, $-S-CN$, $-C(O)N(R^{12})_2$, alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 carbonilo,
15 alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 carbonilo (opcionalmente sustituido por $-OC(O)CH_3$), alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 carboniloxi, alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 tio, $-C(O)-S$ -alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$, alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_6 o C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_6 o C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_7 o C_5-C_6 , estando los últimos cuatro grupos
20 opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcoxi C_1-C_4 o C_1-C_2 y alquil C_1-C_4 o C_1-C_2 carboniloxi.

25 En una realización de la invención, R^9 representa hidrógeno, halógeno (particularmente flúor), ciano, $-S-CN$, $-C(O)N(R^{12})_2$, alcoxi C_1-C_2 carbonilo, alquil C_1-C_2 carbonilo (opcionalmente sustituido por $-OC(O)CH_3$), alquil C_1-C_2 carboniloxi, alcoxi C_1-C_2 , alquil C_1-C_2 tio, $-C(O)-S$ -alquilo C_1-C_2 , $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$, alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 , estando los últimos cuatro grupos
30 opcionalmente sustituidos por uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno (particularmente flúor o cloro),

hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcoxi C₁-C₄ (particularmente metoxi) y alquil C₁-C₄ carbonilo (particularmente metilcarbonilo).

En otra realización de la invención, R⁹ representa hidrógeno, halógeno (particularmente flúor), ciano, metilo e hidroximetilo.

R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente, que se selecciona de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo o yodo), alcoxi C₁-C₄ o C₁-C₂, alquil C₁-C₄ o C₁-C₂ carbonilo y cicloalquilo C₃-C₇ o C₅-C₆), o un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros (por ejemplo 3, 4, 5 ó 6 a 7, 8, 9 ó 10 miembros) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) que se selecciona de halógeno (por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo), carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alqueno C₂-C₆ o C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, hidroalquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ tio, alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ sulfinilo, alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ sulfonilo, alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ carbonilo, alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ carbonilo, amino, carboxamido, (mono) alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ amino, (di)alquil C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ amino y fenilo.

En otra realización, R¹⁰ representa alquilo C₁-C₄ o C₁-C₃ o C₁-C₂ (opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente, que se selecciona de halógeno (particularmente flúor), alcoxi C₁-C₂, alquil C₁-C₂ carbonilo o cicloalquilo C₅-C₆) o un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido como se define anteriormente en la presente.

El sistema de anillo heterocíclico comprenderá al menos un heteroátomo del anillo que se selecciona de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros que pueden utilizarse, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo bicíclicos) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 5 biciclo[2,2,1]heptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, diazabicyclo[2,2,1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, quinolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-tiadiazolilo), 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, 10 tiazolilo, indolilo, imidazolilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo. Los sistemas de anillo preferidos incluyen tiadiazolilo, furanilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y pirrolilo.

15 Los sustituyentes preferidos en el sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros incluyen grupos sustituyentes alquilo, alcoxi y ciano.

En una realización de la invención, R^{10} representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3, 4 ó 5 a 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido 20 por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_6 o C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , hidroxilo C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 alquilo, alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 , alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 tio, alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 sulfinilo, alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 25 o C_1-C_2 sulfonilo, alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 carbonilo, alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 carbonilo, alcoxi C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 carbonilo, amino, carboxamido, (mono) alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 amino, (di) alquil C_1-C_6 o C_1-C_4 o C_1-C_2 amino y fenilo.

- En una realización adicional, R¹⁰ representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico insaturado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄,
5 hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquil C₁-C₄-tio, alquil C₁-C₄ sulfinilo, alquil C₁-C₄ sulfonilo, alquil C₁-C₄ carbonilo, alquil C₁-C₄ carboniloxi, alcoxi C₁-C₄ carbonilo, amino, carboxamido, (mono) alquil C₁-C₄ amino, (di) alquil C₁-C₄ amino y fenilo.
- 10 En otra realización adicional, R¹⁰ representa un sistema de anillo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, carboxamido, (mono) alquil C₁-C₄ amino, (di) alquil C₁-C₄ amino y fenilo.
- 15 En otra realización adicional, R¹⁰ representa un sistema de anillo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes alquilo C₁-C₄.
- 20 En otro aspecto, R¹⁰ representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 6 miembros como un anillo tiadiazolilo, furanilo, tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, imidazolilo, oxazolilo, triazolilo, isoxazolilo, tienilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o pirrolilo, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, preferentemente uno o dos, sustituyentes) seleccionados independientemente de ciano, alquilo C₁-C₄ (particularmente metilo) y alcoxi C₁-C₄ (particularmente metoxi).
- 25



En otra realización, R¹⁰ representa ya sea alquilo C₁-C₄ o C₁-C₃ o C₁-C₂ opcionalmente sustituido por alcoxi C₁-C₂ (por ejemplo, metoximetilo), o un anillo ciclopropilo o furanilo.

5 Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

10 4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
15 [(etiltio)carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
20 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[(etiltio)carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
25 ilo;

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

2-Furoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Furoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{{(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Propionato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-metoxi-2-oxoetil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(1-cianoetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(2-amino-2-oxoetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(metoxi-metil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-hidroxietil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(2-cianoetil)tio}carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{{(2-oxopropil)tio}carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio}carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(prop-2-in-1-iltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metiltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-({[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tio}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(prop-2-en-1-iltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(3-hidroxi-propil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilmetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(2-fluoroetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Fluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Fluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(Acetiloxi)acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-

hidroxi-

etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1-[[[(2-oxopropil)tio]carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-

fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(4-hidroxibut-2-in-1-il)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-

hidroxi-1-{{(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{{(2-oxopropil)tio]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradeca-
hidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-
etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-
hidroxi-1-[(2-hidroxi-
etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metoxipropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metoxipropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1-[(metiltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de metilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(etoxicarbonil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de S-(cianometil);

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{[(1-metiletoxi)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de S-(cianometil);

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1-(metilcarbamoil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-N,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxamida;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-bromofenil)-1-[(fluorometil)tio]carbonil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,10aR,11S,12aS)-7-(3-etenilfenil)-1-[(fluorometil)tio]carbonil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{[(cianometil)tio]carbonil}-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-1-

{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)tio]carbonil}-7-[4-fluoro-3-(fluorometil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo ;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(fluorometil)fenil]-1-{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo ;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)tio]carbonil}-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(metilcarbamoil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Furan-2-carboxilato (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)tio]carbonil}-7-[4-fluoro-

3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-

{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(metilsulfanil)metil]sulfanil}carbonil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

5 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(tiocianatometil)sulfanil]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

10 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(2,3-dihidroxipropil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(3-metoxipropil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-15 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(3-cianopropil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-20 ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[3-(Acetiloxi)-2-oxopropil]sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

25 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{[2-(metoximetoxi)prop-2-en-1-il]sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[[{(2-oxopropil)sulfanil]carbonil}-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(2-amino-2-oxoetil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

10 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[{(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

15 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[{(3-hidroxipropil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[{(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([{(acetiloxi)metil}sulfanil]carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-25 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([{(2-(acetiloxi)etil)sulfanil]carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-hidroxipropil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-{{(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(2,4-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(3,5-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(3,4-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de etilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
5 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-difluorofenil)-1-
10 {[(dimetilcarbamoil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
15 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-7-[3-(metoxicarbonil)fenil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
20 (4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilpropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
25 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilbutanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30 Ciclobutanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopentilacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Tiofeno-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
10 1-ilo;

5-Metilisoxazol-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

15 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1-({[(metilsulfanil)metil]sulfanil}carbonil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
20 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-
10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-
25 [(metilsulfanil)metoxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta
[5,6] nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-
10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de 2-(etilsulfanil)-2-
30 oxoetilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-(hidroxiacetil)-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(acetilsulfanil)acetil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)acetil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)metoxi]1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(fluorometil);

Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(tiocianatoacetil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(etilsulfanil)acetil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-MetilTetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
5 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(Cloroacetil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetra
10 decahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metildisulfanil)acetil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metoxiciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
15 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil
20 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
25 1-ilo;

Tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

30 Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,

4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio}carbonil}-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,

5 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo ;

Furan-2-carboxilato de (1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

10 Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

15 1-Cianociclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

20 Tetrahidrofuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

25 Tetrahidrofuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30 Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)sulfanil}carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-cloropiridin-2-il)-1-[[(fluorometil) sulfanil] carbonil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

5 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[(cianometil) sulfanil] carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil) carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[(metoximetil) sulfanil] carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

20 Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[(2-hidroxietil) sulfanil] carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[(cianometil) sulfanil] carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil) carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[(metoximetil) sulfanil] carbonil]-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[{(2-hidroxietyl)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

15 1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[{(2-hidroxietyl)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[{(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(cianometil);

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-metilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[2-hidroxietyl)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[fluorometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[fluorometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[fluorometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(3-[[cianometil)sulfanil]carbonil]-4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(metilsulfanil)carbonil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

5 1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-
10 fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietyl)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
15 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-carbotioato de S-(fluorometil);

20 1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-
25 {[(metoximetil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-
{[(2-hidroxietyl)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-7-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridazin-4-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il];

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il];

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il];

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[[[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il];

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il];

Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-Hidroxi-1-[[[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il];

1-Metil-1H-imidazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-imidazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11, 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[fluorometil]sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-
10b-fluoro-

7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-

7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-

(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

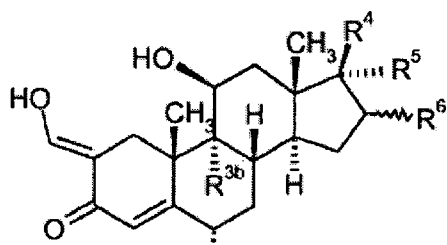
y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos.

Debe notarse que cada uno de los compuestos químicos de la lista precedente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

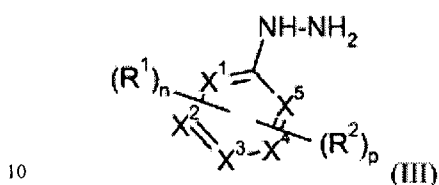
5

La presente invención adicionalmente proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define anteriormente que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

10



- 5 en donde R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III) o una sal de adición de ácido (por ejemplo sal clorhidrato) del mismo

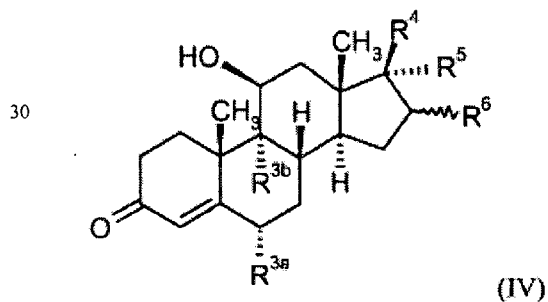


en donde n , p , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son tal como se definen en la fórmula (I);
y opcionalmente a partir de entonces llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- 15
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
 - eliminar todo grupo protector
 - formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso anterior se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente
20 orgánico tal como mezcla de ácido acético/agua a temperatura ambiente (20°C) o, de forma alternativa, en presencia de un disolvente orgánico tal como etanol a una temperatura en el rango de temperatura ambiente (20°C) a 90°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, por ejemplo un acetato de metal alcalino tal como acetato de potasio.

25 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



en donde R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definen en la fórmula (II), con formiato de metilo o etilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en forma análoga al
5 método descrito en el artículo publicado por Wuest, F et al., *Steroids*, 68 (2003), 177-191.

Los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) se encuentran comercialmente disponibles, son bien conocidos en la bibliografía o pueden prepararse fácilmente utilizando técnicas conocidas.

10

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos mediante grupos protectores. De esta forma, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos
15 protectores.

20

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3.^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

25

Los compuestos de fórmula (I) anterior pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, trifluoroacetato, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

30

Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas y la presente invención abarca todas las formas solvatadas.

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se comprenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluidos atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluidos racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un
5 aspecto de la presente invención. Particularmente, son deseables las formas enantiomérica puras.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del
10 receptor de glucocorticoides y, por lo tanto, se pueden utilizar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo: asma, incluso asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por aspirina y AINES) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de toda gravedad, así como otras causas de
15 hiperreactividad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías idiopáticas intersticiales, terapia antineoplásica que
20 complica la fibrosis e infecciones crónicas, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de trasplante de pulmón; trastornos vasculares y trombóticos de la vasculatura del pulmón e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo
25 rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo los resfríos comunes y las infecciones causadas por el virus respiratorio sincitial, influenza, corona virus (incluyendo SARS) y adenovirus;
2. piel: psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis
30 eczematosas y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus discoide eritematoso, pénfigo, penfigoideo,

- epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas;
- 5 trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas por fármacos;
3. vista: blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveitis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afecten la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo infecciones virales, fúngicas y bacterianas;
- 10 4. genitourinarias: nefritis incluyendo nefritis intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina);
5. rechazo al injerto: agudo y crónico luego de, por ejemplo, un trasplante de riñón,
- 15 corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea, o luego de una transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto versus huésped;
6. otros trastornos autoinmunes y alérgicos, incluyendo artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura
- 20 trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido y síndrome de Sézary;
7. oncología: tratamiento de cánceres comunes, incluyendo cáncer de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestinos y colon, estómago, y tumores y malignidades de piel y cerebro que afecten la médula ósea (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos,
- 25 como linfoma de Hodgkin y de no Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recurrencias tumorales y síndromes paraneoplásicos; y,
8. enfermedades infecciosas: enfermedades virales tales como verrugas genitales, verrugas comunes, verrugas plantares, hepatitis B, hepatitis C, virus de herpes simplex, molusco contagioso, viruela, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus del
- 30 papiloma humano (VPH), citomegalovirus (CMV), virus varicela-zóster (VVZ), rinovirus, adenovirus, coronavirus, influenza, parainfluenza; enfermedades bacterianas tales como tuberculosis y mycobacterium avium, lepra; otras enfermedades infecciosas, tales como

enfermedades fúngicas, clamidia, candida, aspergillus, meningitis criptocócica, pneumocystis carinii, criptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, infección por trypanosoma y leishmaniasis.

5 De esta forma, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente para su uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de
10 fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos
15 "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante en el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo o, de otra forma, presentan un riesgo aumentado de padecer la enfermedad o afección en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una
20 enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o monitoreo como particularmente susceptibles a desarrollar la enfermedad o afección..

25 En particular, los compuestos de la invención (incluidas sales farmacéuticamente aceptables) pueden utilizarse en el tratamiento de asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hipersensibilidad de la vías respiratorias)}, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o rinitis alérgica.

30

La invención también proporciona un método para tratar o reducir el riesgo de contraer una afección o enfermedad obstructiva de las vías respiratorias (por ejemplo asma o EPOC)

que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente.

- 5 Para los usos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, desde luego, dependiendo del compuesto utilizado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede ubicarse en el rango de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). De forma alternativa,
10 si el compuesto se administra oralmente, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede ubicarse en el rango de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

- Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
15 pueden utilizarse solos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal (ingrediente activo) de fórmula (I) se encuentra en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of
20 Dosification Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

- Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente contendrá de 0,05 a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80%p, aun más preferiblemente de 0,10 a 70%p e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50%p, del
25 ingrediente activo, basándose todos los porcentajes en peso en dicha composición.

- La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador
30 farmacéuticamente aceptable.

La invención adicionalmente proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente
5 aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo a la piel o al pulmón y/o vías respiratorias) en forma, por ejemplo, de cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano (HFA) y formulaciones de polvo seco; por
10 ejemplo, formulaciones en el dispositivo inhalador conocido como el Turbuhaler®; o sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o mediante administración parenteral en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril para inyección (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión); o mediante administración rectal en
15 forma de supositorios.

Las formulaciones de polvo seco y aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden administrarse por inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto
20 preferiblemente se divide finamente. El compuesto dividido finamente preferiblemente tiene un diámetro medio de masa de menos de 10 micrómetros (μm), y puede suspenderse en una mezcla propulsora con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso $\text{C}_8\text{-C}_{20}$ o sal del mismo (por ejemplo, ácido oleico), una sal biliar, un fosfolípido, un sacárido de alquilo, un tensioactivo perfluorado o polietoxilado u otro dispersante farmacéuticamente
25 aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis simple o múltiple y puede ser un inhalador de polvo seco accionado con la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia portadora, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un alcohol de azúcar u otro

poliol. Los portadores aceptables son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. De manera alternativa, el compuesto finamente dividido puede cubrirse con otra sustancia. La mezcla en polvo también puede dispensarse en cápsulas de gelatina dura con la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se desintegren durante el procedimiento de inhalación. El polvo en esferas puede utilizarse para rellenar el recipiente del fármaco de un inhalador multidosis, por ejemplo, el conocido como Turbuhaler® en donde una unidad de dosificación mide la dosis deseada que luego es inhalada por el paciente. Con este sistema, el paciente recibe el ingrediente activo, con o sin la sustancia portadora

Para la administración oral, el compuesto de la invención puede mezclarse con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, una cera, parafina y similares y luego comprimirse en comprimidos. Si se necesitan comprimidos recubiertos, los núcleos, preparados como se describe anteriormente, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. De manera alternativa, el comprimido puede cubrirse con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico volátil.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede mezclarse con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilenglicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto utilizando cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para comprimidos. Las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención pueden utilizarse para rellenar cápsulas de gelatina dura.

Las preparaciones líquidas para la aplicación oral pueden presentarse en forma de jarabes, suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo

el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilenglicol. Opcionalmente dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

5

Los compuestos de la invención (es decir, compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse conjuntamente con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

10

La invención, por lo tanto, se refiere además a terapias de combinación en donde un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención se administra conjunta o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las afecciones indicadas.

15

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (a modo no taxativo) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), psoriasis y enfermedad del intestino inflamatoria, los compuestos de la invención pueden combinarse con los siguientes agentes: agentes antiinflamatorios no esteroideos (de aquí en adelante AINES) incluyendo inhibidores no selectivos de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 ya sea que se apliquen tópicamente o sistémicamente (tal como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico e inhibidores de ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticoesteroides (ya sea que se administren mediante una ruta tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereína; terapias intraarticulares

20

25

30

tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la
5 invención junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina,
(incluyendo agentes que actúan sobre las vías de señalización de la citoquina tales como
los moduladores del sistema de SOCS) incluyendo interferones alfa, beta y gama; factor de
crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17 y
antagonistas o inhibidores de interleuquina tales como anaquinra; inhibidores del factor de
10 necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por
ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo
moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular
tales como pentoxifilina.

15 Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención con
un anticuerpo monoclonal que apunta a linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-
aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la
20 invención con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un
antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7,
CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4
y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

25 Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la
invención, con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMPs), es decir, las
estromelisin, las colagenasas y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente
colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1
(MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10) y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12,
30 incluyendo agentes tales como doxiciclina.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-
5 sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahigotairano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido por piridinilo tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 y BAY x 1005.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4 y LTE4 que se selecciona del grupo que consiste en fenotiazin-3-Is tales como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast;
15 bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) y BAY x 7195.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina,
20 incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE, incluyendo un inhibidor de PDE4 y un inhibidor de la isoforma de PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o
25 parenteralmente.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

5 Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agente vasoconstrictor simpaticomimético agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de
10 etilnorepinafrina.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agente anticolinérgico, incluido el antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio,
15 bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agonista de beta-adrenoreceptor (incluidos los subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina,
20 mesilato de bitolterol o pirbuterol, o un enantiómero quiral del mismo.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

25 Además la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un glucocorticoide, como flunisolida, acetónido de triamcinolona, beclometasona, dipropionato, budesónida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

30 Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPAR.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo modulador de la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

- 5 Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y otro agente antiinflamatorio de aplicación sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

- 10 Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas.

- Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, una aminoglicosida inhalada; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir;
- 20 un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleósidos tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa de no-nucleósidos tal como nevirapina o efavirenz.

- Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima conversora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de
- 30 agregación plaquetaria.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agente del SNC tal como un antidepresivo (como sertralina), un fármaco contra el Parkinson (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina y un inhibidor de la sintasa de óxido nítrico neuronal) o un fármaco contra el Alzheimer como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención y un agente para el tratamiento de dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de acción periférica o central (por ejemplo, un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol o un agente antiinflamatorio no esteroideo.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anestésico local de aplicación parenteral o tópica (incluyendo inhalación) tal como lignocaína o un derivado del mismo.

Un compuesto de la invención también puede utilizarse en combinación con un agente anti-osteoporosis, incluido un agente hormonal tal como raloxifeno o un bifosfonato tal como alendronato.

Además, la presente invención se refiere a la combinación de un compuesto de la invención junto con un/una: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación de plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de interleuquina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidor de la molécula de adhesión incluyendo un antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidores de quinasa tales como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclinas); (viii) inhibidor

de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor quinín-B.sub1. o B.sub2.; (x) agente antigota, como por ejemplo, colquicina; (xi) inhibidor de oxidasa de xantina, por ejemplo, alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de transformación de crecimiento (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor de estimulación de las colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK1 o NK3 tal como NKP-608C; SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión de la TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa inducida de óxido nítrico (iNOS); (xxiii) molécula del receptor homólogo quimioattractante expresado en células TH2 (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de receptores similares a Toll (TLR); (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o STATS o (xxviii) un agonista del receptor de glucocorticoides.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo para el tratamiento de EPOC, asma o rinitis alérgica) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente y uno o más agentes seleccionados independientemente de:

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroideo (receptorGR);
- un agonista del adrenoreceptor β₂ selectivo (tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol);
- un inhibidor de fosfodiesterasa (tal como un inhibidor de PDE4);
- un inhibidor de proteasa (tal como elastasa de neutrófilo o inhibidor de metaloproteasa de matriz MMP-12);
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;

- un modulador de la función del receptor de quimiocina (tal como un antagonista del receptor de CCR1); y
- un inhibidor de la función quinasa (tal como las quinasas p38 o IKK)

5 La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, in combination, una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente y una preparación de un segundo ingrediente activo que es

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroideo (receptorGR);
 - 10 • un agonista del adrenoreceptor β_2 selectivo;
 - un inhibidor de fosfodiesterasa;
 - un inhibidor de proteasa;
 - un glucocorticoide;
 - un agente anticolinérgico;
 - 15 • un modulador de la función del receptor de quimiocina; o
 - un inhibidor de la función quinasa;
- para el uso simultáneo, secuencial o separado en terapia.

En otro aspecto, la invención también proporciona un kit que comprende una preparación
20 de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente en la presente y una preparación de un segundo ingrediente activo que es

- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroideo (receptorGR);
- un agonista del adrenoreceptor β_2 selectivo;
- 25 • un inhibidor de fosfodiesterasa;
- un inhibidor de proteasa;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico;
- un modulador de la función del receptor de quimiocina; o
- 30 • un inhibidor de la función quinasa;

e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente que lo necesita.

Un compuesto de la invención también puede utilizarse en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer, por ejemplo los agentes apropiados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, tal como se emplea en la oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato como una fluoropirimidina tal como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina o un taxoide tal como taxol y taxotere); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecán y camptotecinas);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), un subregulador del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) y un inhibidor de 5 α -reductasa tal como finasterida;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerígenas (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de plasminógeno de uroquinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesiltransferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de quinasa de la familia del

- EGFR, tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-
amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina
(erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-
morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de
5 crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de
hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como los que inhiben los efectos del factor de
crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento
endotelial antivascular bevacizumab, un compuesto como los que se describen en los
10 documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354) o un
compuesto que opera mediante otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la
función de integrina $\alpha v \beta 3$ o una angiostatina);
- (vi) un agente que produce daños vasculares como combretastatina A4 o un compuesto
revelado en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224,
15 WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente utilizado en terapia anti-sentido, por ejemplo, uno dirigido a los objetivos
mencionados anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) un agente utilizado en un abordaje de terapia génica, por ejemplo, abordajes para el
reemplazo de genes aberrantes como el aberrante p53 o aberrante BRCA1 o BRCA2,
20 abordajes de GDEPT (terapia de profármacos de enzimas dirigidas por genes) como los
que emplean citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana
y abordajes para incrementar la tolerancia de los pacientes a la quimioterapia o la
radioterapia, como la terapia génica de resistencia a multifármacos; o
- (ix) un agente utilizado en un abordaje de inmunoterapia, por ejemplo, abordajes ex vivo e
25 in vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de los pacientes,
como en la transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor de
estimulación de la colonia de granulocitos-macrófagos, abordajes para disminuir la anergia
de las células T, abordajes que utilizan células inmunes transfectadas como células
dendríticas transfectadas con citoquina, abordajes que emplean líneas de células tumorales
30 transfectadas con citoquinas y abordajes que emplean anticuerpos antiidiotípicos.

La presente invención se explicará ahora adicionalmente con referencia a lo siguientes ejemplos ilustrativos en los cuales se utilizan las siguientes abreviaturas:

	EtOAc	acetato de etilo
5	HCl	ácido clorhídrico
	H ₂ S	sulfuro de hidrógeno
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano (DCM)
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	NaH	hidruro de sodio
10	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	NaNO ₂	nitrito de sodio
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
	NaOH	hidróxido de sodio
15	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	DIEA	diisopropiletilamina
	DME	dimetil éter
	DMSO	dimetilsulfóxido
20	EtOH	etanol
	THF	tetrahidrofurano
	TFA	ácido trifluoroacético
	HCl	ácido clorhídrico
	NaHCO ₃	hidrogenocarbonato de sodio
25	Et ₃ N	triethylamina
	MeOH	metanol
	MeCN /	acetonitrilo
	CH ₃ CN	
	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
30	conc.	concentrado
	TA	temperatura ambiente
	h	horas

min	minutos
M	molar
MS	espectrometría de masas
APCI	método de ionización química atmosférica
5 ESI	método de ionización por electropulverización
NMR	resonancia magnética nuclear
SCX	extracción en fase sólida con un sorbente de ácido sulfónico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida con detección por espectrometría de masas

10

Métodos generales

Los espectros de NMR se registraron en un instrumento Varian Mercury-VX de 300 MHz o un instrumento Varian Inova de 400MHz. Los picos centrales de cloroformo-*d* (H 7,26 ppm), acetona-*d*₆ (H 2,05 ppm), acetonitrilo-*d*₃ (δ_H 1,94 ppm) o DMSO-*d*₆ (H 2,50 ppm) se
15 utilizaron como referencias internas.

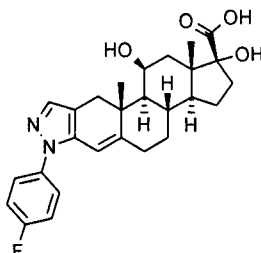
Se utilizó el siguiente método para el análisis por LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; APCI de Masas; Tasa de flujo 0,7 mL/min; Longitud de onda 254 nm; Disolvente A: agua + 0,1% TFA;
20 Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% TFA ; Gradiente 15-95%/B 2,7 min, 95% B 0,3 min.

La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice (0,040-0,063 mm, Merck).

Para la HPLC preparativa se utilizó una columna Kromasil® KR-100-5-C18 (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua (0,1% TFA) a una tasa de flujo de 10 ml/min o
25 una Columna XTerra® Prep MS C₁₈ OBD™, 5µm, 19 x 50 mm (acetonitrilo/agua/0,1% NH₃) a una tasa de flujo de 20 ml/min. Se utilizó UV=254 nm o 220 nm para la detección.

A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida se encontraban
30 comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado de laboratorio y se utilizaron tal como se recibieron.

Intermediario 1

Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

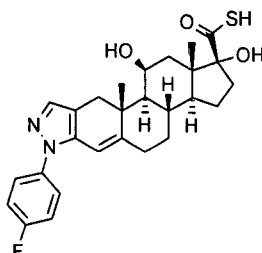
En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se disolvió 1-

[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-

il]-2-hidroxietanona (*Steroids* **2003** (68) 177-191) (0,48g, 1 mmol) en MeOH (40 ml). Se agregó NaOH (6 ml, 1M, 6 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 6 horas a temperatura ambiente en un recipiente abierto. La reacción se siguió mediante LC-MS.

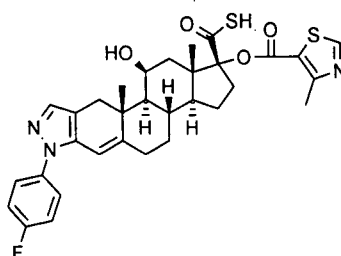
Cuando la reacción se completó la solución se neutralizó mediante la adición de HCl 1M (6 ml, 6 mmol) y se eliminó al vacío el MeOH. Se agregó agua al precipitado (15 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar 0,4 g (86%) del compuesto deseado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (1H, s); 7,46 (2H, m); 7,19 (2H, t); 6,02 (1H, s); 4,55 (1H, m); 3,03 (1H, d); 2,76-2,65 (2H, m); 2,57-2,48 (2H, m); 2,31 (1H, d); 2,07-1,94 (2H, m); 1,94-1,84 (2H, m); 1,81-1,66 (3H, m); 1,52-1,42 (1H, m); 1,34 (3H, s); 1,28-1,22 (1H, m); 1,18-1,12 (1H, m); 1,11 (3H, s). APCI-MS m/z: 467 [MH⁺].

Intermediario 2

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se agregó el Intermediario 1 (0,2 g, 0,43 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (0,139 g, 0,86 mmol) en DMF (3 ml) para proporcionar una solución amarilla. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se insufló H₂S (g) a través de la solución durante 5 minutos y se observó un cambio de color de amarillo a verde. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en HCl 1M (15 ml). El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 0,2 g del compuesto bruto. APCI-MS m/z: 483 [MH⁺].

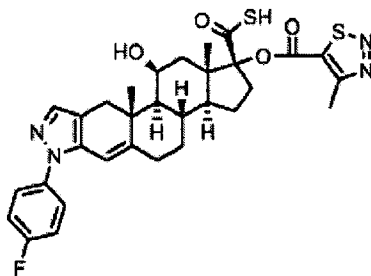
Intermediario 3

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]oxi-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El Intermediario 2 (0,09 g, 0,19 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,65 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (5 ml) para proporcionar una solución amarilla. La solución se agitó bajo argón y se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó una solución de cloruro de 4-metiltiazol-

5-carbonilo (0,090 g, 0,56 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). La solución se agitó a esta temperatura durante 15 minutos y se permitió que alcanzara temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió nuevamente en un baño de hielo-agua y se agregó dietilamina (0,192 ml, 1,86 mmol). La reacción se dejó en proceso hasta que se completó la formación del
5 producto del título. La mezcla de reacción bruta se repartió entre HCl 1M (15 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de CH₂Cl₂ (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó 0,14 g de una mezcla del producto deseado y la dietilamina del exceso de ácido tiazol. La mezcla se usó en la siguiente etapa
10 sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 608 [MH⁺].

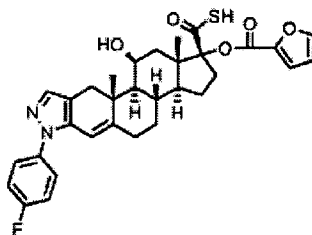
Intermediario 4



15 S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1-{[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]oxi}-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir
20 del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 609 [MH⁺].

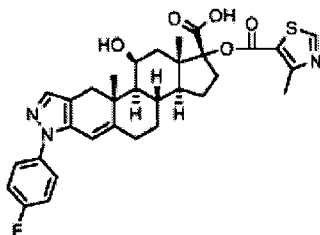
Intermediario 5



S-Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-(2-furoiloxi)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 577 [MH⁺].

Intermediario 6



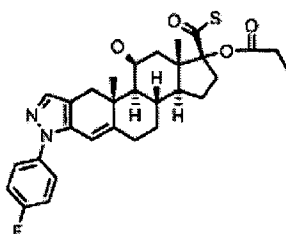
- 10 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

- Se disolvieron Intermediario 1 (80 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) en
15 CH₂Cl₂ (10 ml) para proporcionar una solución amarilla. Se agregó cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (83 mg, 0,51 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo bajo argón. La solución se agitó durante 20 minutos a esa temperatura y se agregó dietilamina (0,2 ml, 1,94 mmol). La mezcla que se obtuvo se agitó en un baño de hielo durante 20 minutos hasta que se completó la formación del producto deseado. La mezcla
20 bruta se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con HCl 1M (15 ml) y salmuera (15 ml) y por último se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó 0,15 g del producto en bruto como un aceite que se purificó mediante HPLC preparativa (CH₃CN/agua, TFA) para proporcionar 30 mg de material puro.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (8,82 (1H, s); 7,53 (1H, s); 7,46 (2H, m); 7,19 (2H, t); 6,06 (1H, s); 4,62 (1H, m); 3,14-2,98 (2H, m); 2,84-2,73 (5H, m); 2,60-2,42 (2H, m); 2,32 (1H,

d); 2,20-1,96 (4H, m); 1,96-1,82 (2H, m); 1,81-1,70 (1H, m); 1,61-1,48 (1H, m); 1,36 (3H, s); 1,30 (1H, dd); 1,21-1,10 (4H, m). APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

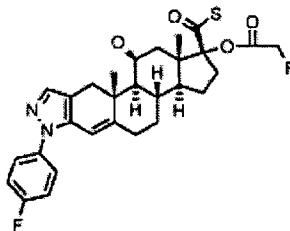
Intermediario 7



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-propanoiloxi-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

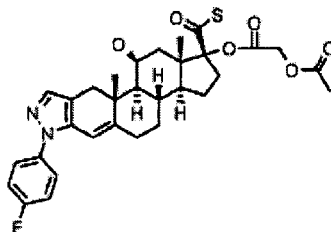
- 10 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 539 [MH⁺].

Intermediario 8



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluoroacetil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

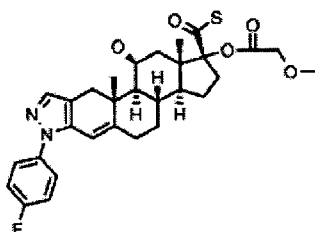
- 20 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 543 [MH⁺].

Intermediario 9

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[acetiloxi]acetil]oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

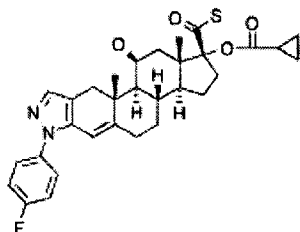
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 583 [MH⁺].

10 **Intermediario 10**



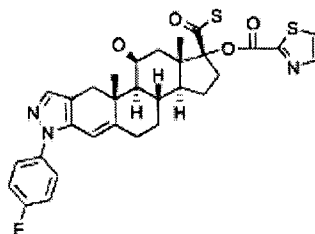
15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(metoxiacetil)oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 555 [MH⁺].

Intermediario 11

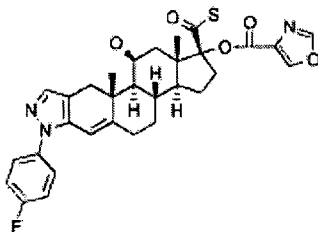
S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 551 [MH⁺].

Intermediario 12

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1,3-tiazol-2-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

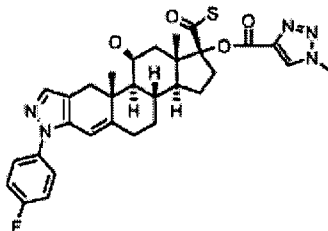
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 594 [MH⁺].

Intermediario 13

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1,3-oxazol-4-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

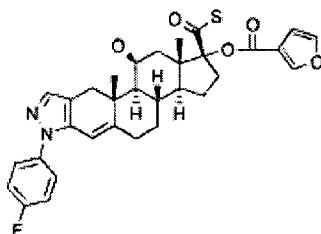
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 578 [MH⁺].

10 **Intermediario 14**



15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)carbonil]oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

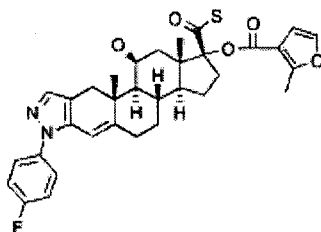
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

Intermediario 15

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-3-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

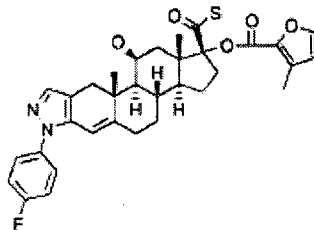
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 577 [MH⁺].

10

Intermediario 16

15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(2-metilfuran-3-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

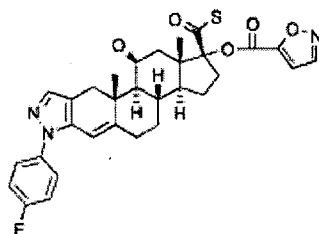
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

Intermediario 17

5 **S-ácido de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(3-metilfuran-2-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

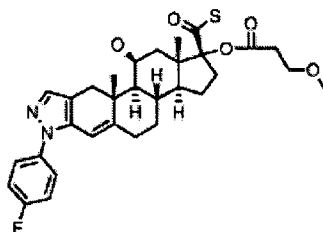
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

10 **Intermediario 18**



15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(isoxazol-5-ilcarbonil]oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

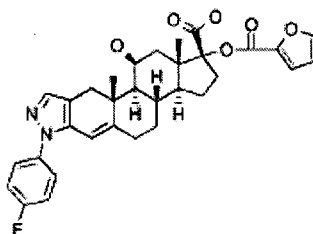
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 578 [MH⁺].

Intermediario 19

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(3-metoxipropanoil)oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

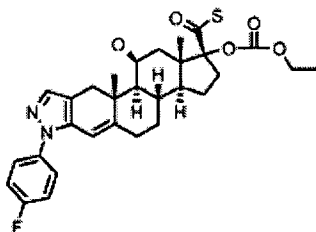
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 569 [MH⁺].

10

Intermediario 20

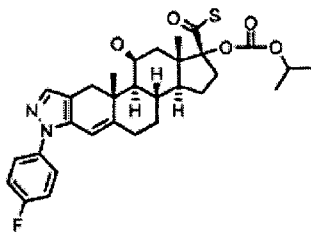
15 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6 a partir del Intermediario 1. APCI-MS m/z: 561 [MH⁺].

Intermediario 21

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(etoxicarbonil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

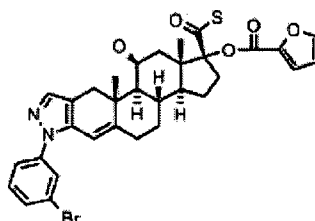
En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se disolvió el Intermediario 2 (0,05 g, 0,10 mmol) y se agregó trietilamina (0,058 mL, 0,41 mmol) en DCM (10 mL) para proporcionar una solución amarilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y
10 carbonocloruro de etilo (0,030 mL, 0,31 mmol) disuelta en DCM (1 ml) se agregó en una porción. La mezcla se agitó en un recipiente sellado durante 15 minutos, se agregó N₁-etil-N₂,N₂-dimetiletano-1,2-diamina (0,098 mL, 0,62 mmol) y la solución se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) en un embudo
15 separador y se lavó con HCl 2M (2 veces 20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó 56 mg (90 %) de un sólido amarillo. APCI-MS m/z: 555 [MH⁺].

Intermediario 22

20 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metiletoxi)carbonil]oxi-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 21 a partir del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 569 [MH⁺].

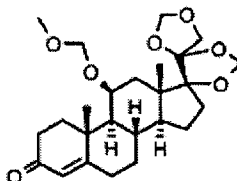
Intermediario 23



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-bromofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de manera análoga a el procedimientos descrito para el Intermediario 1, Intermediario 2 e Intermediario 3. APCI-MS m/z: 637 y 639 [MH⁺].

Intermediario 24

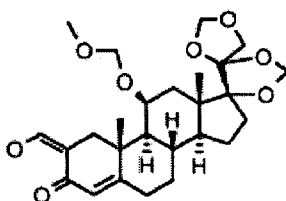


(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-(metoximatoxi)-10,13-dimetil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidrodispiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-3(2H)-ona

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se agregó hidrocortisona (2,5 g, 6,90 mmol) en DCM (100 mL) para proporcionar una suspensión incolora. La mezcla se agitó vigorosamente y se agregó solución de formaldehído (37%, 40 ml, 532,34 mmol) seguido de ácido clorhídrico conc. (40 ml, 487,10 mmol). El recipiente se selló y se agitó vigorosamente durante 6 horas a temperatura ambiente. El LC-MS indicó que el material de partida había desaparecido completamente y que se había formado principalmente un

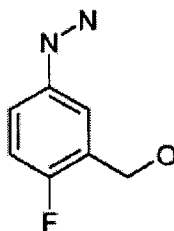
producto. La mezcla se transfirió a un embudo separador y las fases se separaron. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, sat NaHCO₃ y salmuera. El material orgánico se secó Na₂SO₄ y se filtró. La filtración a través de un tapón de sílice, eluyendo con EtOAc : Heptano = 1:1, seguido de la eliminación del solvente al vacío proporcionó 3,2 g de producto bruto que se utilizó tal cual sin ninguna purificación adicional. APCI-MS m/z: 449 [MH⁺].

Intermediario 25

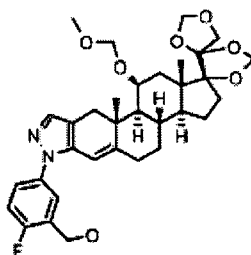


(2Z,8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2-(hidroximetilidano)-11-(metoximatoxi)-10,13-dimetil-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahidrodispiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-3(2H)-ona

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se agregó el Intermediario 24 (3,2 g, 7,91 mmol) y formato de etilo (2,5 mL, 30,71 mmol) en tolueno (20 ml) para proporcionar una solución incolora. Se agregó dispersión de hidruro de sodio (55-60% en aceite, 0,7 g, 16,04 mmol) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora mientras que el color se tornó marrón profundo. El material en bruto se vertió en HCl 1M (100 ml) en un embudo separador. Se agregó EtOAc (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con NaOH 1M (4 veces 50ml). Las fases acuosas combinadas se lavaron con EtOAc (50 ml), se acidificaron con HCl 2M (120 ml) y se extrajeron en EtOAc (2 veces 60ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El solvente se filtró y se evaporó al vacío lo que proporcionó 2,1 g de un sólido amarillo. APCI-MS m/z: 477 [MH⁺].

Intermediario 26**2-fluoro-5-hidrazinilfenil)metanol**

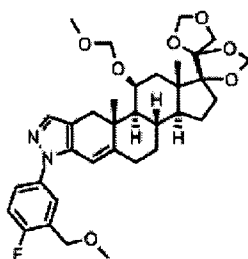
- 5 Se disolvió (5-amino-2-fluorofenil)metanol (6,7 g, 47,47 mmol) en ácido clorhídrico conc. (37%, 70 mL) a temperatura ambiente. La solución se enfrió a aproximadamente -5°C y se agregó por goteo nitrito de sodio (3,44 g, 49,84 mmol) disuelto en agua (10 ml) durante 5 minutos. Después de agitarse durante 5 minutos adicionales se agregó por goteo una solución de dihidrato de tin(II)cloruro (23,56 g, 104,43 mmol) en 30 mL de HCl conc.
- 10 mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 0°C. Después de agitarse durante 40 minutos adicionales se agregó NaOH 4N (aproximadamente 500ml) para ajustar el pH a aproximadamente 14 y el producto se extrajo con EtOAc (6 veces 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre K₂CO₃. Después de filtrar y evacuar el solvente se obtuvo 4,86g de un sólido oscuro que se utilizó tal cual sin
- 15 ninguna purificación adicional. APCI-MS m/z: 157 [MH⁺].

Intermediario 27

- 20 **{2-Fluoro-5-[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-(metoximatoksi)-10a,12a-dimetil-2,3,3a,3b,4,5,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-7H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-7-il]fenil}metanol**

En un recipiente de fondo redondo se suspendió el Intermediario 25 (9,86 g, 20,69 mmol), Intermediario 26 (3,23 g, 20,69 mmol) y acetato de potasio (2,05g; 20,7 mmol) en ácido acético (45 ml). Se agregó agua (15,00 ml) y la solución oscura se agitó 1 h a 25 °C. La LC-MS confirmó que la reacción se había completado y se agregó agua (100 ml) a la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante la noche, la suspensión se filtró y el sólido marrón se lavó con agua y se secó en toba para proporcionar 12,6g de un sólido marrón que se utilizó tal cual sin ninguna purificación adicional. APCI-MS m/z: 597 [MH⁺].

10 **Intermediario 28**

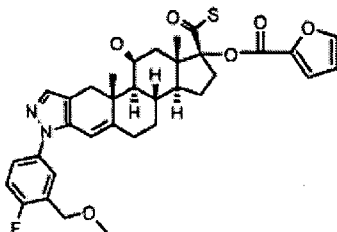


(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-11-(metoximatoksi)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]

15

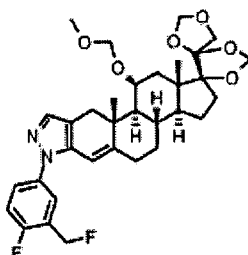
En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se agregó el Intermediario 27 (312 mg, 0,52 mmol) y dispersión de hidruro de sodio (55-60% en aceite, 45,6 mg, 1,05 mmol) en DMF (5 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla se agitó en un recipiente sellado durante 15 minutos. Se agregó yodometano (0,130 mL, 2,09 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces 15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó un aceite (0,35 g) que se purificó sobre sílice (Heptano:EtOAc = 3:1 a 2:1), para proporcionar 0,19g de un semisólido anaranjado. APCI-MS m/z: 611 [MH⁺].

25

Intermediario 29

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el que se describe en Steroids 2003 (68) 177-191 y de conformidad con la preparación del Intermediario 1, 2 y 3 a partir del Intermediario 28. APCI-MS m/z: 621 [MH⁺].

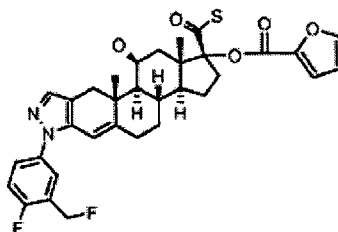
Intermediario 30

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(fluorometil)fenil]-11-(metoximatoxi)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió el Intermediario 27 (375 mg, 0,63 mmol) en DCM (10 mL) para proporcionar una solución marrón. Se agregó dietilaminosulfurtrifloruro (DAST, 0,108 mL, 0,82 mmol) a temperatura ambiente en una porción y la mezcla se agitó en un recipiente sellado durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción bruta se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente

proporcionó un semisólido, que se purificó sobre sílice (Heptano:EtOAc = 3:1 a 2:1), para proporcionar 130 mg del producto deseado como un sólido anaranjado. APCI-MS m/z: 599 [MH⁺].

5 **Intermediario 31**

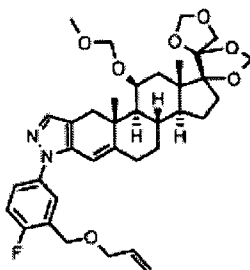


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(fluorometil)fenil]-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

10

El compuesto se preparó de conformidad con el que se describe en Steroids 2003 (68) 177-191 y de conformidad con la preparación del Intermediario 1, 2 y 3 a partir del Intermediario 30. APCI-MS m/z: 609 [MH⁺].

15 **Intermediario 32**



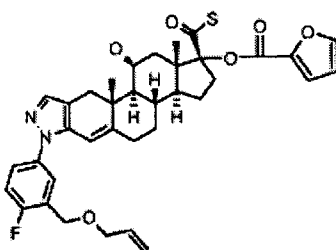
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]fenil}-11-(metoximatoxi)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]

20

En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se disolvió el Intermediario 27 (490 mg, 0,82 mmol) en DMF (5 mL) y se agregó dispersión de hidruro de sodio (55-60% en aceite, 90 mg, 2,05 mmol) para proporcionar una suspensión marrón. El recipiente se selló y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 3-bromoprop-1-eno (0,208 mL, 2,46 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de 1 mL de agua a la mezcla y se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente proporcionó un aceite, que se purificó sobre sílice (Heptano:EtOAc = 3:1 a 2:1). Las fases que contenían el producto se evaporaron al vacío para proporcionar 0,3 g de una película anaranjada seca. APCI-MS m/z: 637 [MH⁺].

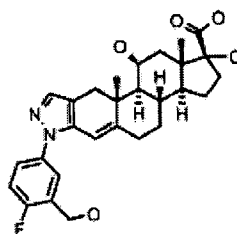
Intermediario 33



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]fenil}-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el que se describe en Steroids 2003 (68) 177-191 y de conformidad con la preparación del Intermediario 1, 2 y 3 a partir del Intermediario 32. APCI-MS m/z: 647 [MH⁺].

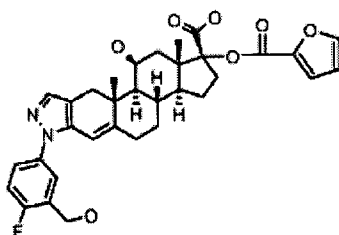
Intermediario 34



Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el que se describe en Steroids 2003 (68) 177-191 y de conformidad con la preparación del Intermediario 1 a partir del Intermediario 27. APCI-MS m/z: 497 [MH⁺].

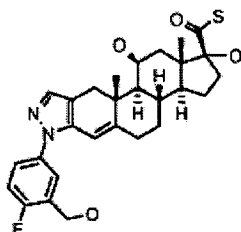
Intermediario 35



10

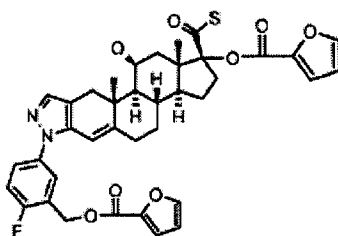
Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

- 15 En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se disolvió el Intermediario 34 (0,08 g, 0,16 mmol) en DCM (8 mL) y se agregó trietilamina (0,082 g, 0,81 mmol) seguido de una solución de cloruro de furan-2-carbonilo (0,064 mL, 0,64 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó N1-etil-N2,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,152 mL, 0,97 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. Se eliminó el DCM al vacío y el residuo aceitoso se volvió a disolver en acetonitrilo (8,00 mL). Se agregó hidróxido de sodio (1M, 1,9 mL, 1,90 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1-2 horas, se observó la hidrólisis mediante LC-MS. Se eliminó el acetonitrilo al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y HCl 1M (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (20 ml). Las
- 25 fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1M (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó 0,11 g de una película amarilla que contenía una mezcla del producto y ácido furano-2-carboxílico. APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

Intermediario 36

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1,11-
dihidroxí-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

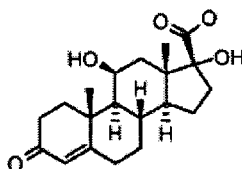
En un recipiente de fondo redondo de 10 mL se disolvió el Intermediario 34 (0,087 g, 0,18 mmol) y carbonildiimidazol (0,057 g, 0,35 mmol) en DMF (1,5 mL). La mezcla se agitó en un recipiente sellado durante la noche. Se insufló H₂S a través de la solución durante 1 minuto y se agregó NaOH 1M (2 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se vertió en HCl 1M (20 ml), se extrajo con EtOAc (2 veces 15 ml) y las fases acuosas combinadas se lavaron con agua (2 veces 15 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente proporcionó 76 mg (85 %) de un semisólido anaranjado que se usó tal cual en la siguiente etapa. APCI-MS m/z: 513 [MH⁺].

Intermediario 37

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluoro-3-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]metil}fenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxí-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se disolvió el Intermediario 36 (0,076 g, 0,15 mmol) y trietilamina (0,103 mL, 0,74 mmol) en DCM (8 mL). Se agregó a la mezcla agitada una solución de cloruro de furan-2-carbonilo (0,045 mL, 0,46 mmol) en DCM (1 ml) y se continuó agitando durante 15 minutos adicionales. Se agregó *N*₁-etil-*N*₂,*N*₂-dimetiletano-1,2-diamina (0,140 mL, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con 20 ml de DCM en un embudo separador y la solución se lavó con HCl 1M (2x15 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar 91 mg de un semisólido anaranjado que se usó tal cual en la siguiente etapa. APCI-MS *m/z*: 701 [MH⁺].

Intermediario 38

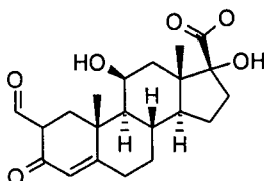


Ácido (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico

Una solución de ácido ortoperiódico (21,4 g, 94 mmol) en agua (80 ml) se agregó a una solución de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenanthren-3(2H)-ona (hidrocortisona, 17,0 g, 46,9 mmol) en THF (350 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un recipiente abierto durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo. Después que el hielo se derritió la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces 150 ml). La evaporación del solvente proporcionó un sólido blanco que se disolvió en NaOH acuoso (1 M, 150 ml). La solución se lavó con acetato de etilo y se acidificó con HCl conc. acuoso. El precipitado se recogió por filtración y se secó en toba durante la noche para proporcionar el compuesto buscado como un polvo blancuzco (15,51 g, 95 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,20 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,44 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,31 - 1,15 (m, 1H), 0,98 (m, 1H), 0,89 (s, 3H), 0,83 (d, 1H).

5 **Intermediario 39**



Ácido (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2-formil-11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico

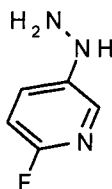
10

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (5,73 g, 143,5 mmol, 60 % de suspensión en aceite mineral) en THF (100 ml) bajo argón se agregó el Intermediario 38 (5,00 g, 14,35 mmol) en pequeñas porciones. Después de 5 minutos se agregó formato de etilo (58,4 ml, 717,5 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con ácido fórmico para proporcionar una suspensión espesa y se agregó solución de NaOH acuoso (2M, 50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, las capas se separaron, la capa acuosa se acidificó con HCl acuoso conc. y se extrajo con acetato de etilo (3 veces 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto buscado como un sólido amarillo (5,65 g).

20

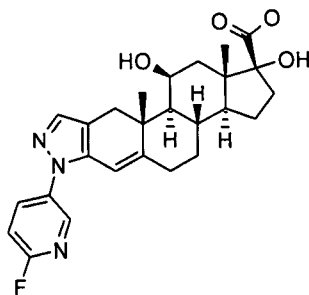
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,56 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,54 - 2,37 (m, 2H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,43 (m, 6H), 1,34 - 1,20 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,09 - 0,85 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z : 377 $[\text{MH}^+]$.

25

Intermediario 40**2-Fluoro-5-hidrazinilpiridina**

- 5 Una solución de nitrito de sodio (345 mg, 5,00 mmol) en agua (2,5 ml) se agregó por goteo a una solución vigorosamente agitada de 6-fluoropiridin-3-amina (561 mg, 5 mmol) en ácido clorhídrico 6N (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, se agregó por goteo una solución de dihidrato cloruro de tin (II) (2,82 g, 12,5 mmol) en ácido clorhídrico 6N (5 ml) mientras de agregaban pequeños trozos de hielo para mantener la temperatura
- 10 interna por debajo de 5 °C. Se observó la formación de una capa espumosa durante la adición y se continuó agitando a 0 °C durante 3 h. La mezcla se hizo alcalina (pH = 14) mediante la adición de 40 % de solución acuosa de hidróxido de potasio y se extrajo con acetato de etilo (5 veces 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, el segundo agente se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida
- 15 para proporcionar 250 mg (39 %) del compuesto buscado como un sólido amarillo pálido.

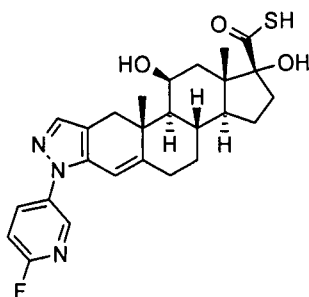
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (t, 1H), 7,35 (ddd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,90 (s, 3H).

Intermediario 41

20 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

A una solución agitada de Intermediario 39 (376 mg, 1,0 mmol) en ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) se agregó el Intermediario 40 (127 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. La evaporación del solvente proporcionó un aceite oscuro (574 mg), que contenía
5 rastros de ácido acético. APCI-MS m/z: 468 [MH⁺].

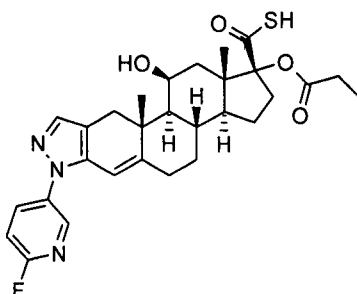
Intermediario 42



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-
10 10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

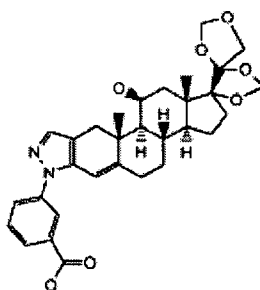
El Intermediario 41 (574 mg, 1,23 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) y se agregó di(1H-imidazol-1-il)metanona (498 mg, 3,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
15 durante 3 horas. Se insufló sulfuro de hidrógeno a través de la solución agitada durante 5 minutos y se continuó agitando durante 10 min. en un recipiente sellado. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo (50 g) y ácido clorhídrico (10 ml, 2 M). El precipitado se recogió por filtración y se secó en toba para proporcionar 460 mg (77 %) del compuesto deseado. APCI-MS m/z: 484 [MH⁺].

20

Intermediario 43

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(propanoiloxi)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

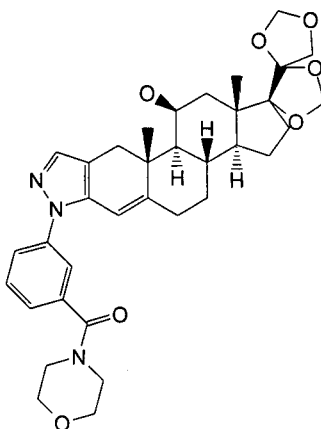
Una solución agitada de Intermediario 42 (460 mg, 0,95 mmol) y trietilamina (337 mg, 461 μ l, 3,33 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0 °C bajo argón y se agregó una solución de cloruro de propionilo (264 mg, 2,85 mmol) en diclorometano (5 ml). La
10 mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se agregó N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (686 mg, 607 μ l, 4,76 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M, 20 ml) y se diluyó con diclorometano (50 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración del segundo agente seguido de la evaporación
15 del solvente al vacío proporcionó 346 mg (67 %) del compuesto buscado que se utilizó tal cual sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 540 [MH⁺].

Intermediario 44

20 **Ácido 3-[(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-2,3,3a,3b,4,5,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-7H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-7-il] benzoico**

Se disolvió (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradecahidrodispiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]-2-carbaldehído (Steroids 2003, (68), 177-191) (1,4 g, 3,24 mmol) en etanol (10 ml) y agua (1 ml). Se agregaron ácido 3-hidrazinobenzoico (0,493 g, 3,24 mmol) y acetato de potasio (0,491g, 5 mmol) para proporcionar una solución marrón que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en un embudo separador que contenía HCl 1M (200 ml) y se extrajo con DCM (3 veces 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces 100 ml) y NaOH 1M. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar 1,9 g de una espuma marrón. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (Heptano:EtOAc = 1:1) y las fracciones que contenían producto se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 1,5 g del compuesto deseado. APCI-MS m/z: 549 [MH⁺].

Intermediario 45

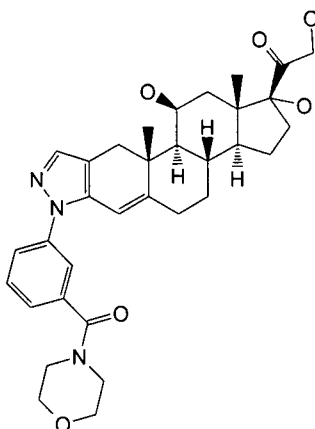


(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-11-ol

En un recipiente de fondo redondo de 25 ml Intermediario 44 (500 mg, 0,91 mmol), se disolvieron 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,123 g, 0,91 mmol) y N,N'-metanodiilidanedipropán-2-amina (DIC, 0,115 g, 0,91 mmol) en DMF (5 mL) para

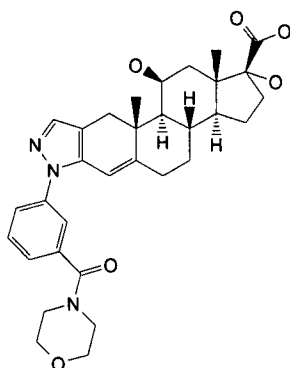
proporcionar una solución incolora. Se agregó morfolina (0,170 g, 1,95 mmol) diez minutos después y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el DMF al vacío y el residuo se disolvió a disolver en MeCN y se purificó utilizando una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua). Las fracciones que contenían
5 producto se secaron al aire para proporcionar 450 mg del compuesto deseado. APCI-MS m/z: 618 [MH⁺].

Intermediario 46



10 **1-[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il]-2-hidroxietanona**

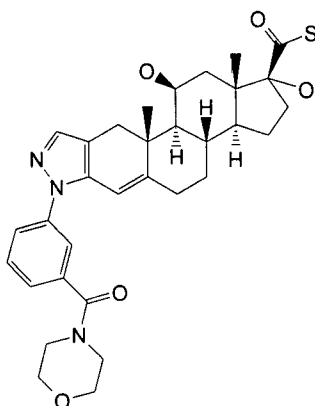
El Intermediario 45 (0,45 g, 0,73 mmol) se pesó en un recipiente de 20 mL y se agregó
15 ácido fórmico (6 mL, 1,59 mmol) en agua (5 mL) para proporcionar una suspensión marrón. La mezcla se calentó a 90°C y se observó mediante LC-MS. Después de aproximadamente 90 minutos los materiales de partida se consumieron y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (20 ml). Las
20 fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces 20 ml) y NaOH 1M hasta que la fase acuosa mostró un pH alcalino. La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar 0,18 g del material en bruto como un sólido marrón que se usó tal cual en la siguiente etapa. APCI-MS m/z: 576 [MH⁺].

Intermediario 47

5 **Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 46 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 1. APCI-MS m/z: 562 [MH⁺].

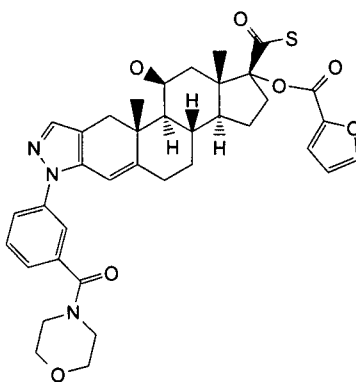
10

Intermediario 48

15 **S-ácido (morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 47 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 578 [MH⁺].

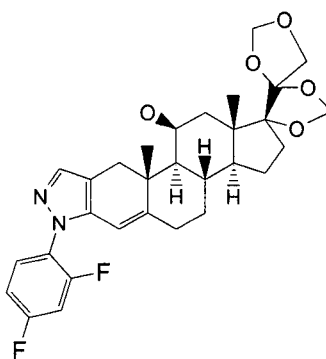
Intermediario 49



S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 48 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3. APCI-MS m/z: 672 [MH⁺].

Intermediario 50

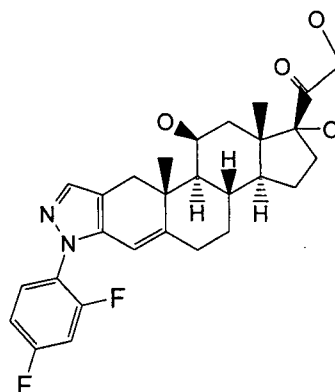


(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(2,4-difluorofenil)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-11-ol

Se disolvió (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradecahidrodispiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]-2-carbaldehído (*Steroids* 2003, (68), 177-191) (400 mg, 0,92 mmol) en etanol (10 ml) y agua (1 ml). Se agregaron hidrocloreto de (2,4-difluorofenil)hidrazina (167 mg, 0,92 mmol) y acetato de potasio (160 mg, 1,63 mmol) y la mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 90°C durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 veces 10 ml) y salmuera (5 ml) y se secó sobre Mg₂SO₄. La filtración seguida de la evaporación del solvente proporcionó 297 mg del compuesto bruto que se utilizó tal cual sin purificación adicional.

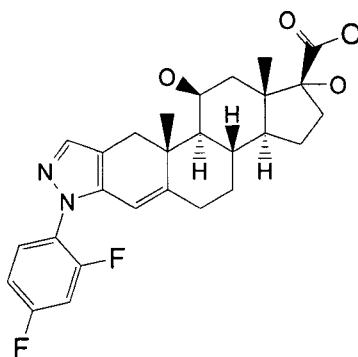
APCI-MS m/z: 541 [MH⁺].

Intermediario 51



1-[(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(2,4-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il]-2-hidroxi-etanona

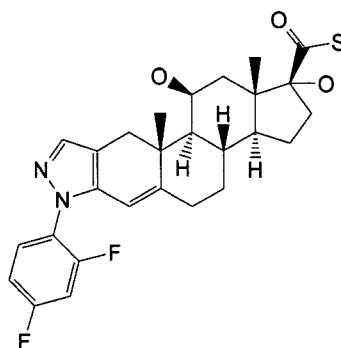
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 50 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 46. APCI-MS m/z: 499 [MH⁺].

Intermediario 52

- 5 **Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(2,4-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

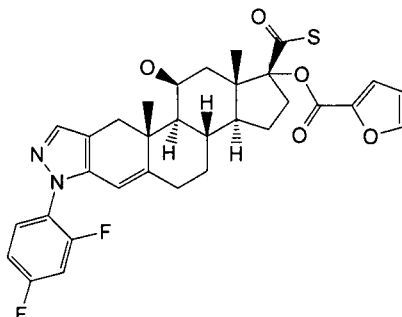
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 51 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 1. APCI-MS m/z: 485 [MH⁺].

- 10 **Intermediario 53**



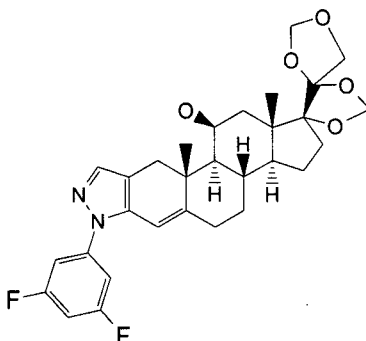
- 15 **S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(2,4-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 52 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 501 [MH⁺].

Intermediario 54

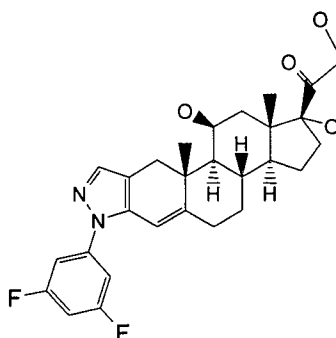
S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(2,4-difluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 53 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3. APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

Intermediario 55

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-difluorofenil)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-11-ol

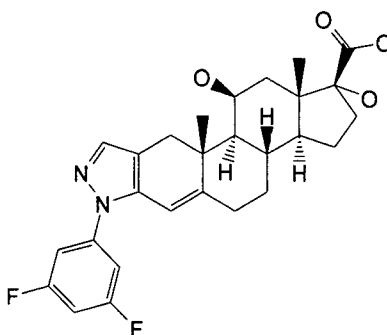
El compuesto se preparó a partir de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradecahidrodispiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]-2-carbaldehído y (3,5-difluorofenil)hidrazina de conformidad con el procedimiento del Intermediario 50. APCI-MS m/z: 541 [MH⁺].

Intermediario 56

1-[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-
5 **dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-**
flindazol-1-il]-2-hidroxietanona

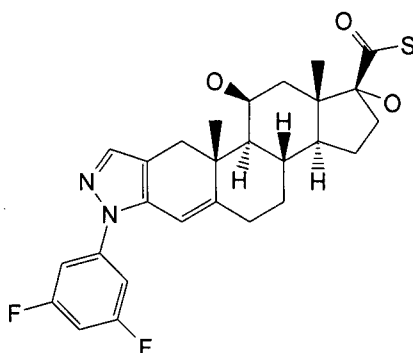
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 55 de conformidad con el
procedimiento del Intermediario 46. APCI-MS m/z: 499 [MH⁺].

10

Intermediario 57

Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
15 **flindazol-1-carboxílico**

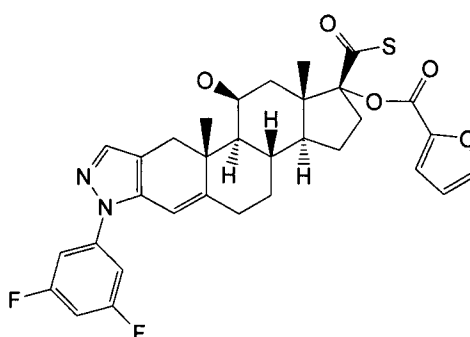
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 56 de conformidad con el
procedimiento del Intermediario 1. APCI-MS m/z: 485 [MH⁺].

Intermediario 58

S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,5-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 57 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 501 [MH⁺].

10 **Intermediario 59**

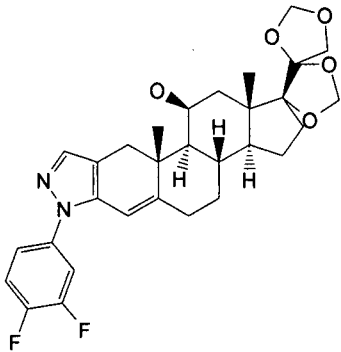


S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,5-difluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

15

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 58 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3. APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

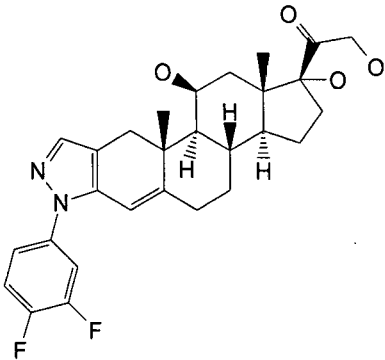
Intermediario 60



(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,4-difluorofenil)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-11-ol

El compuesto se preparó a partir de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-tetradecahidrodispiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolano]-2-carbaldehído y (3,4-difluorofenil)hidrazina de conformidad con el procedimiento del Intermediario 50. APCI-MS m/z: 541 [MH⁺].

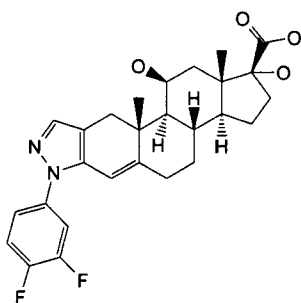
Intermediario 61



1-[(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,4-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il]-2-hidroxietanona

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 60 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 46. APCI-MS m/z: 499 [MH⁺].

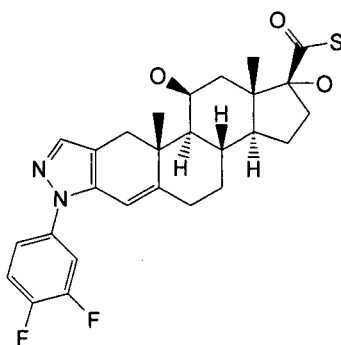
Intermediario 62



Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,4-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

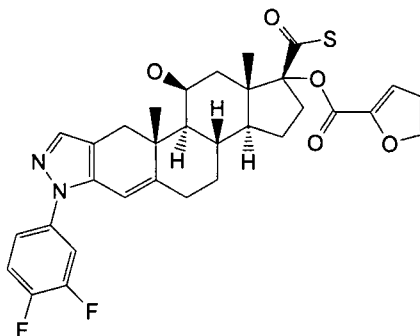
- 10 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 61 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 1. APCI-MS m/z: 485 [MH⁺].

Intermediario 63



- 15 **S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,4-difluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

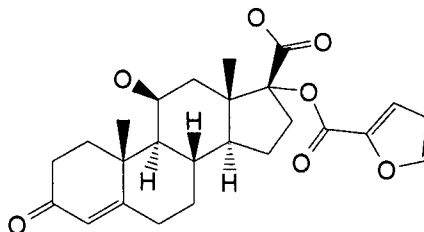
- 20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 62 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 501 [MH⁺].

Intermediario 64

5 **S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3,4-difluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

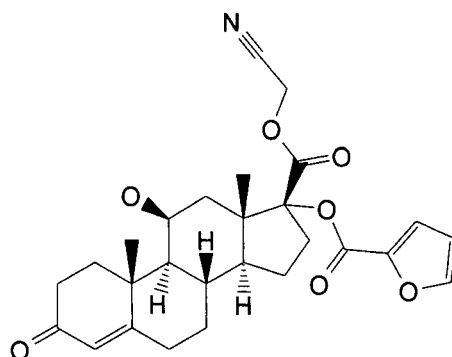
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 63 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3. APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

10 **Intermediario 66**



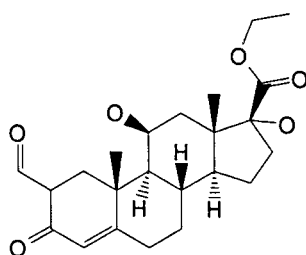
15 **Ácido (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-(furan-2-carboniloxi)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 38 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3. APCI-MS m/z: 443 [MH⁺].

Intermediario 67

Furan-2-carboxilato de (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-((cianometoxi)carbonil)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenanthren-17-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 66 y and bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 9. APCI-MS m/z: 482 [MH⁺].

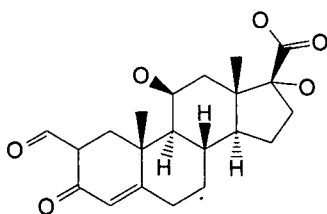
Intermediario 68

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-etil 2-formil-11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxilato

El Intermediario 67 (2 g, 4,15 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml) utilizando un recipiente para microondas y se agregó 55% de NaH en aceite (1,5 g, 36,6 mmol) bajo argón. Se agregó formato de etilo (1,6 ml, 20 mmol). Después que la evolución de hidrógeno cesara el recipiente se calentó bajo irradiación de microondas a 45°C durante 60 minutos. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera,

se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. APCI-MS m/z : 405 $[\text{MH}^+]$.

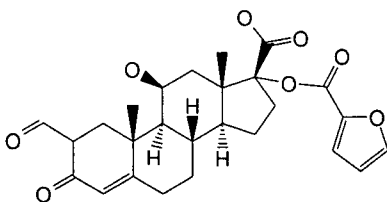
Intermediario 69



Ácido (8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2-formil-11,17-dihidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 66 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 68. La mezcla bruta que contenía el Intermediario 69 e Intermediario 70 se purificó utilizando una columna HPLC Kromasil[®] (CH_3CN /agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 1,2 g del compuesto deseado. APCI-MS m/z : 377 $[\text{MH}^+]$.

Intermediario 70

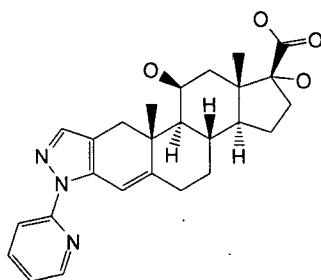


Ácido (8alfa,9beta,10alfa,11alfa,13alfa,14beta,17beta)-2-formil-17-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-3-oxoandrost-4-eno-17-carboxílico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 66 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 68. La mezcla bruta que contenía el Intermediario 69 e Intermediario 70 se purificó utilizando una columna HPLC Kromasil[®] (CH_3CN /agua) y las

fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 0,4 g del compuesto deseado. APCI-MS m/z: 471 [MH⁺].

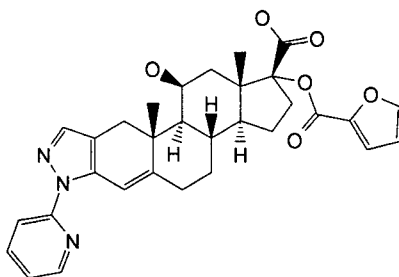
Intermediario 71



Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-piridin-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

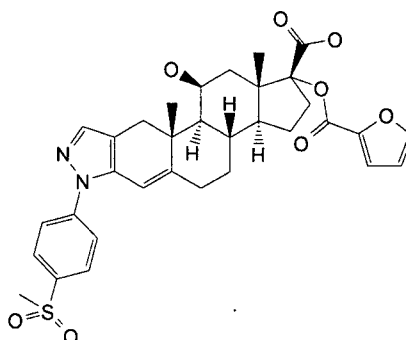
- 10 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 69 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 50. APCI-MS m/z: 450 [MH⁺].

Intermediario 72



- 15 Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

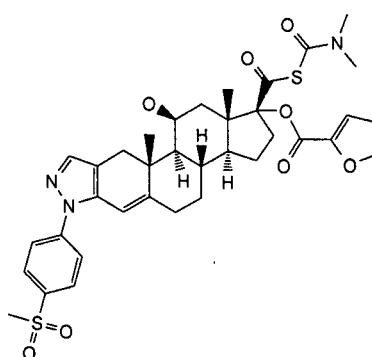
- 20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 71 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. APCI-MS m/z: 544 [MH⁺].

Intermediario 73

5 **Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 70 y 4-hidrazinofenil-metilsulfona de conformidad con el procedimiento del Intermediario 50. APCI-MS m/z: 621 [MH⁺].

10 **Intermediario 74**

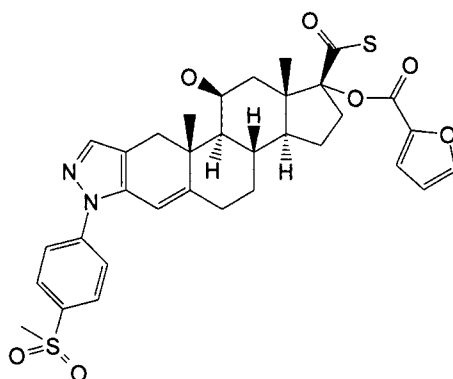


15 **Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[(dimetilcarbamoil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El Intermediario 73 (80 mg, 0,13 mmol), cloruro de dimetilcarbamoilo (31,9 mg, 0,26 mmol) en acetona (1,5 mL) se trató con trietilamina (39 µl, 0,28 µmol), yoduro de sodio (19,3mg, 0,13 mmol) y agua (20 µl). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura

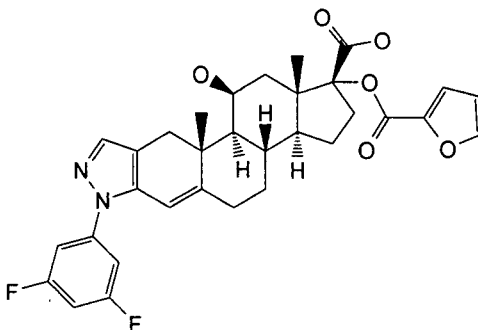
ambiente, el solvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se disolvió a disolver en EtOAc, se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso y la fase orgánica se secó sobre sodio sulfato, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 58 mg del compuesto deseado que se utilizó sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 708 [MH⁺].

Intermediario 75



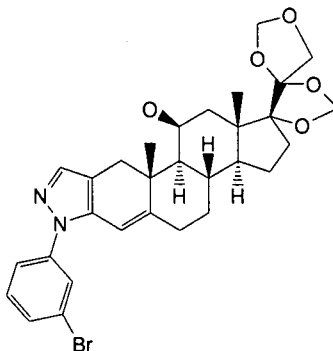
S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

Una solución de Intermediario 74 (58 mg, 0,082 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (2ml) se trató con monohidrato de sulfuro de sodio hidrógeno (28 mg, 0,5mmol). La reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 70°C durante 30 minutos. La mezcla se vertió en HCl 1M acuoso frío y el precipitado amarillento resultante se filtró y se secó en toba al aire para proporcionar 34 mg del compuesto deseado que se utilizó sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 637 [MH⁺].

Intermediario 76

S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-7-(3,5-difluorofenil)-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

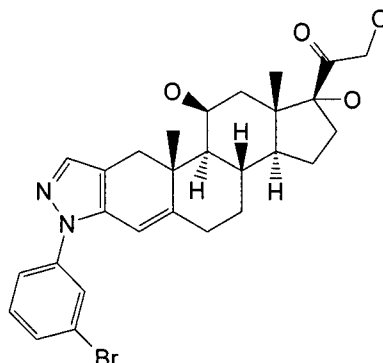
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 57 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. APCI-MS m/z: 579 [MH⁺].

Intermediario 77

(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3-bromofenil)-10a,12a-dimetil-3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidro-2H-dispiro[ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1,4'-[1,3]dioxolano-5',4''-[1,3]dioxolan]-11-ol

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 44 utilizando hidrocloreto de 3-bromofenilhidrazina. APCI-MS m/z: 583 y 585 [MH⁺].

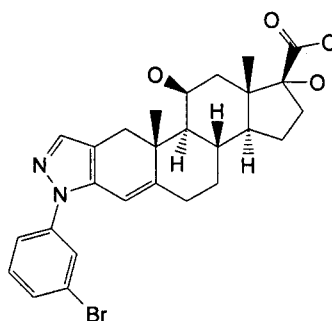
108

Intermediario 78

1-[(1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-7-(3-bromofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-il]-2-hidroxietanona

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 77 de conformidad con el
procedimiento del Intermediario 46. APCI-MS m/z: 541 y 543 [MH⁺].

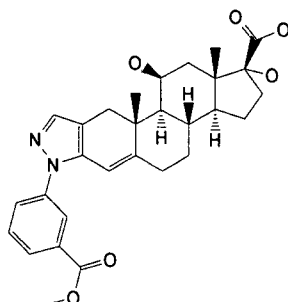
10 **Intermediario 79**



Ácido (1R,10aR,11S,12aS)-7-(3-bromofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-carboxílico

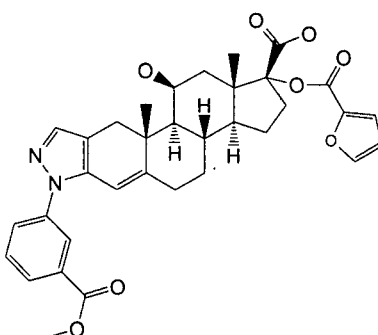
15

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 78 de conformidad con el
procedimiento del Intermediario 1. APCI-MS m/z: 527 y 529 [MH⁺].

Intermediario 80

5 **Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1,11-dihidroxi-7-[3-(metoxycarbonil)fenil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

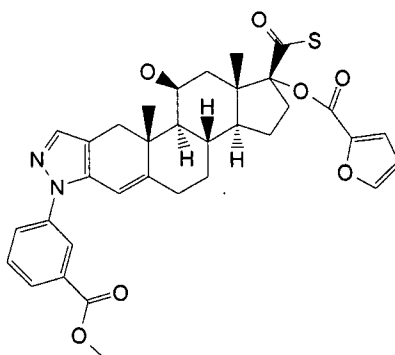
En un reactor de alta presión de acero inoxidable se colocaron Intermediario 79 (410mg, 0,78 mmol), acetato de paladio (9 mg, 0,04 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (50 mg, 0,12 mmol) y *N,N*- diisopropiletilamina (0,136 ml, 0,78 mmol) en DMF (3 ml) y metanol
10 (3 ml). La mezcla de reacción se degasificó con monóxido de carbono bajo agitación vigorosa, se presurizó a 6,5 atmósferas de monóxido de carbono y se calentó a 110 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y la presión se redujo a 1 atmósfera. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre
15 Na₂SO₄ y concentró al vacío. El residuo que se obtuvo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:Heptano = 1:4) para proporcionar 300 mg del producto deseado. APCI-MS m/z: 507 [MH⁺].

Intermediario 81

S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-7-[3-(metoxicarbonil)fenil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

- 5 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 80 y cloruro de 2-furoilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. APCI-MS m/z: 601 [MH⁺].

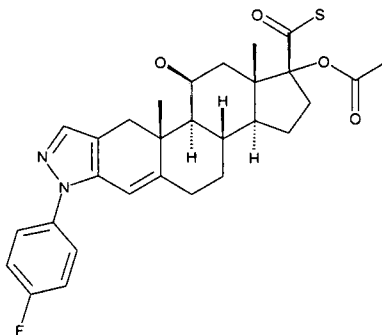
Intermediario 82



- 10 **S-ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-7-[3-(metoxicarbonil)fenil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

- 15 En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se agregó el Intermediario 81 (0,3 g, 0,5 mmol) y clorofosfato de dietilo (0,2 g, 1,16 mmol) en THF (5 mL) para proporcionar una solución amarilla.

- La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y H₂S (g) se insufló a través de la solución durante 5 minutos. Se observó un cambio en el color de amarillo a verde y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se
20 vertió en HCl 1M (15 ml) y el sólido se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó en toba al aire para proporcionar 0,12 g del compuesto deseado que se utilizó tal cual. APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

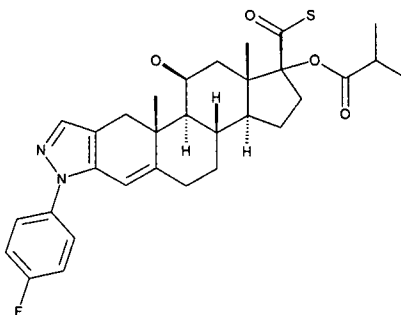
Intermediario 83

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

Se disolvió el Intermediario 2 (0,2 g, 0,41 mmol) en DCM (8 ml) y se agregó trietilamina (0,230 ml, 1,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 min., se agregó en porciones cloruro de acetilo (0,088 ml, 1,24 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó *N*₁-etil-*N*₂,*N*₂-dimetiletano-1,2-diamina (0,325 ml, 2,07 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 20 min. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con HCl 2N(2 veces 20 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida proporcionó 0,217 mg de producto bruto que se utilizó tal cual sin purificación adicional. APCI-MS *m/z*: 525 [*MH*⁺].

Intermediario 84

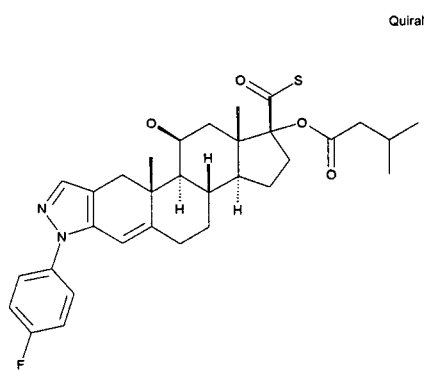
Quiral



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(2-metilpropanoil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

- 5 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de isobutirilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 553 [MH⁺].

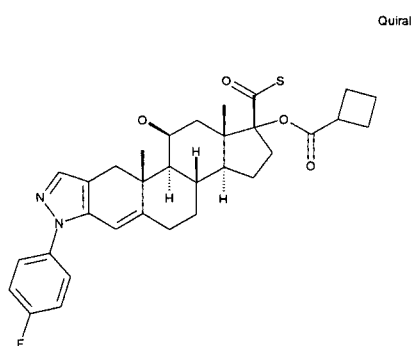
Intermediario 85



- 10 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(3-metilbutanoil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

- 15 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de 3-metilbutirilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 567 [MH⁺].

Intermediario 86

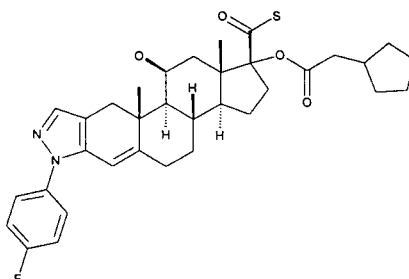


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclobutilcarbonyl)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

- 5 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de ciclobutanocarbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 565 [MH⁺].

Intermediario 87

Quiral

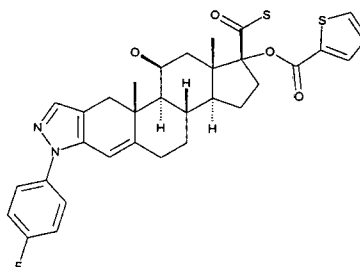


- 10 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopentilacetil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

- 15 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y ciclopentilcloruro de acetilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 593 [MH⁺].

Intermediario 88

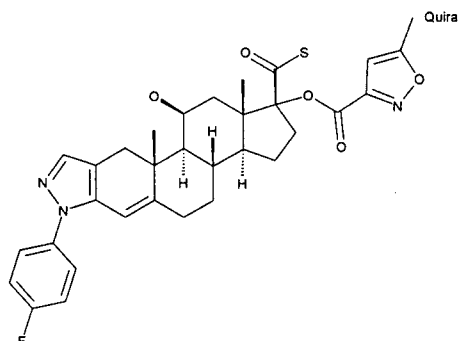
Quiral



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(tiofen-2-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

- 5 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de tiofeno-2-carbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 593 [MH⁺].

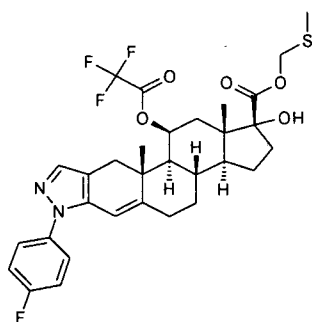
Intermediario 89



- 10 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(5-metilisoxazol-3-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

- 15 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de 5-metil-isoxazol-3 carbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

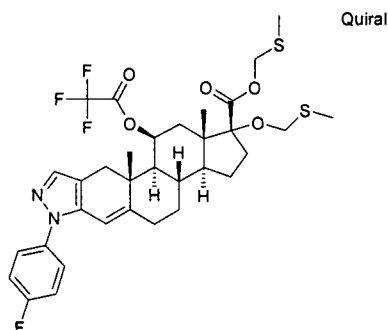
Intermediario 90



(Metilsulfanil)metil (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluoro fenil)-1-hidroxi-10a,12a-dimetil-11-[(trifluoroacetil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato

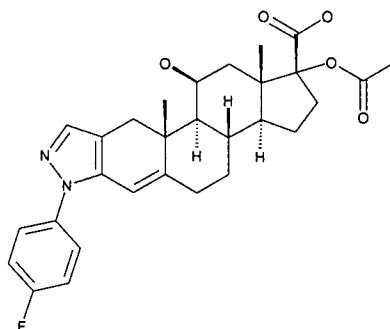
5 El Ejemplo 117 (0,87 g, 1,65 mmol) se agitó durante 20 min. en piridina (8 ml) a -20°C y se agregó por goteo anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,256 ml, 1,82 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se dejó en agitación durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se repartió entre HCl 1N (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre
10 Na_2SO_4 y se purificó en una columna HPLC preparativa (CH_3CN /agua) para proporcionar, después del secado al aire de las fracciones que contenían producto, 170 mg del compuesto del título. APCI-MS m/z: 623 $[\text{MH}^+]$.

Intermediario 91



15 **(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)metoxi]-11-[(trifluoroacetil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo**

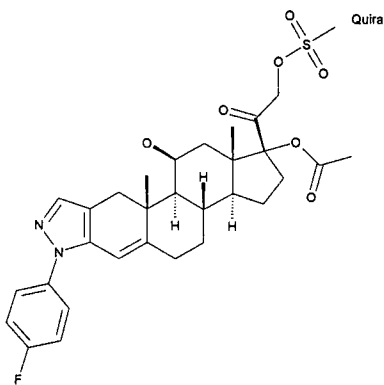
20 El Intermediario 90 (0,16 g, 0,26 mmol) se disolvió en una mezcla que contenía DMSO (3 ml) y anhídrido acético (3 ml). La solución se agitó durante 72 horas bajo una atmósfera de argón. Después de eliminar del solvente al vacío se agregaron acetonitrilo (1 ml) y agua (200 μl) y la mezcla se purificó en una columna HPLC preparativa (CH_3CN /agua) para
25 proporcionar, después del secado al aire de las fracciones que contenían producto, 120 mg del compuesto del título. APCI-MS m/z: 683 $[\text{MH}^+]$.

Intermediario 92

5 **Ácido (1S,3aR,3bR,10aS,10bR,11R,12aR)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 1 y cloruro de acetilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 509 [MH⁺].

10

Intermediario 93

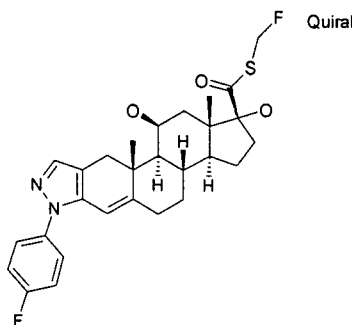
15 **Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfonyl)oxi]acetil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,23 mmol) a una solución de Intermediario 92 (0,06 g, 0,11 mmol) en piridina (1,5 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla se agitó a 4°C durante 240 min., se vertió en agua helada (30 ml) y se

extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 90 mg de una mezcla que se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua) para proporcionar, después del secado al aire de las fracciones que
5 contenían producto, 45 mg del compuesto del título.

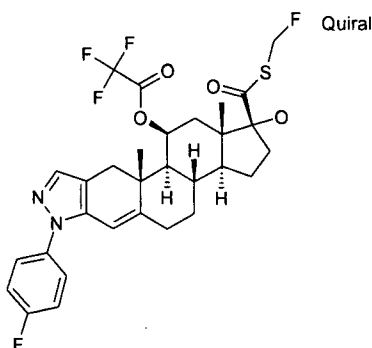
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,96 (dd, 2H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m, 1H),
10 1,69 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,90 (s, 3H). APCI-MS m/z: 601 [MH⁺].

Intermediario 94



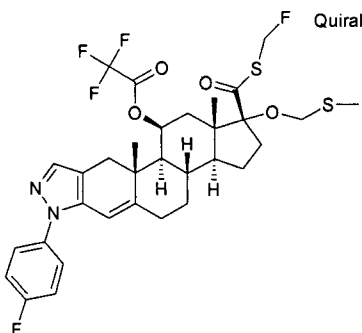
15 **S-(Fluorometil) (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato**

A una solución de Intermediario 2 (0,62 g, 1,28 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó
20 trietilamina (0,534 ml, 3,85 mmol) seguido de 0,65 mL de una solución al 45% de bromofluorometano en DCM. La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (15 ml), se lavó con 1N HCl y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación sobre gel de sílice (EtOAc /Heptano = 4:1), recolección de
25 las fracciones que contenían producto y la evaporación de las fracciones combinadas proporcionó 330 mg del producto buscado. APCI-MS m/z: 515 [MH⁺].

Intermediario 95**Trifluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-**

5 **{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-1-hidroxi-10a,12a-dimetil-**
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-11-ilo

El Intermediario 94 (0,33 g, 0,64 mmol) se agitó durante 20 min. en piridina (3 ml) a
10 -20°C y se agregó por goteo anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (0,1 ml, 0,71 mmol) y se
continuó agitando durante 180 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el
residuo se repartió entre HCl 1N (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase
orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar bajo
15 presión reducida, la mezcla que se obtuvo se purificó en una columna HPLC preparativa
(CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar
87 mg del compuesto del título. APCI-MS m/z: 611 [MH⁺].

Intermediario 96

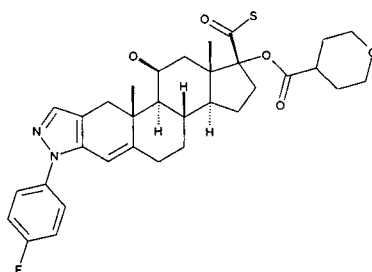
**Trifluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-10a,12a-dimetil-1-
[(metilsulfanil)metoxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclo
penta[5,6] nafto[1,2-f]indazol-11-ilo**

5

El Intermediario 95 (0,084 g, 0,14 mmol) se disolvió en una mezcla que contenía DMSO (0,5 ml) y anhídrido acético (0,5 ml). La solución se agitó durante 48 horas bajo una atmósfera de argón. Después de evaporarse bajo presión reducida el residuo se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se
10 secaron al aire para proporcionar 5 mg del compuesto del título. APCI-MS m/z: 671 [MH⁺].

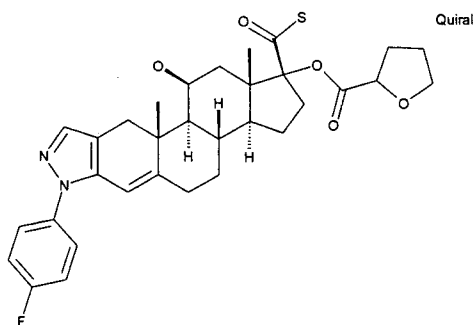
Intermediario 97

Quiral



15 **(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il tetrahidro-2H-piran-4-
carboxilato**

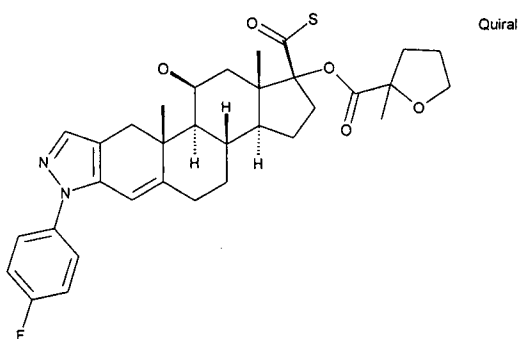
20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

Intermediario 98

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a -
dimetil-1-[(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7, 10,10a, 10b, 11,12,12a-
5 **tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

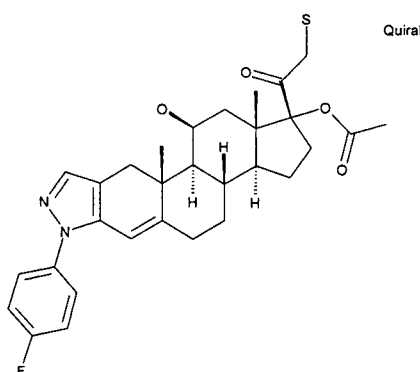
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de tetrahidrofuran-2-carbonilo (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576) de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 581 [MH⁺].

10

Intermediario 99

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1-[(2-metiltetrahidrofuran-2-il)carbonil]oxi}-
15 **1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclo penta [5,6]nafto[1,2-**
f]indazol-1-carbotioico

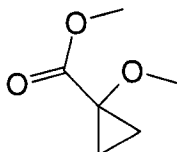
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de 2-metiltetrahidrofuran-2-carbonilo racémico de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS
20 m/z: 595 [MH⁺].

Intermediario 100

5 **Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a, 12a-**
dimetil-1-(sulfanilacetil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11, 12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

Se agregó hidrato de hidrazina (0,09 ml, 1,85 mmol) a una solución de Ejemplo 123 (0,02 g, 0,03 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó durante 40 min. a -30°C, se diluyó con
10 agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). El extracto orgánico se lavó sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secó y concentró al vacío. El residuo que se obtuvo se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/ agua) para proporcionar 11 mg del compuesto del título. APCI-MS m/z: 539 [MH⁺].

15 **Intermediario 101**

**1-Metoxiciclopropanocarboxilato de metilo**

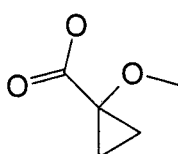
De conformidad con el WO 2005/014577 se disolvió 1-hidroxiciclopropanocarboxilato de metilo (1,01 g, 8,70 mmol) bajo argón en THF (10 ml) y se enfrió utilizando un baño de
20 hielo. Se agregó en porciones hidruro de sodio (60%, 0,52 g, 13,00 mmol) seguido de yodometano (1 ml, 16,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (20ml) y se extrajo con

EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, secaron, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 620 mg del producto en bruto que se utilizó tal cual.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,76 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,25-1,17 (b, 4H).

5

Intermediario 102



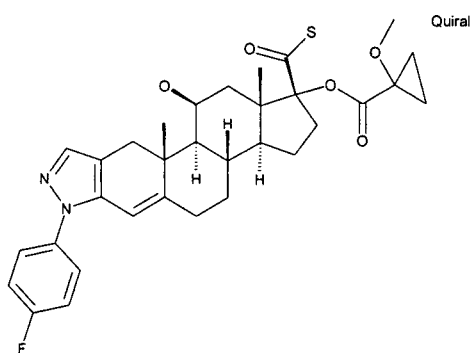
Ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico

10 De conformidad con el WO 2005/014577 se disolvió el Intermediario 101 (0,62 g, 4,76 mmol) en THF (10 ml) y se agregó 7 mL de NaOH 5M. Después de agitarse durante 16 horas la mezcla se acidificó con HCl conc. mientras se enfriaba la reacción en un baño de hielo. El producto se extrajo con EtOAc, se secó, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 436 mg del producto deseado.

15

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 15,30, 56,2, 60,2, 174,14

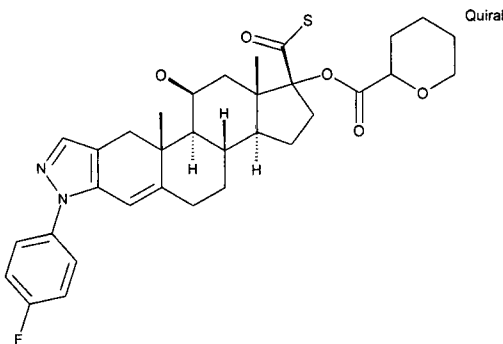
Intermediario 103



20 S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[1-metoxiciclopropil]carbonil]oxi}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y cloruro de 1-metoxiciclopropano carbonilo (que se generó *in situ* a partir del Intermediario 102 y cloruro de tionilo sobrante en tolueno a 80°C durante 15min) de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 581 [MH⁺].

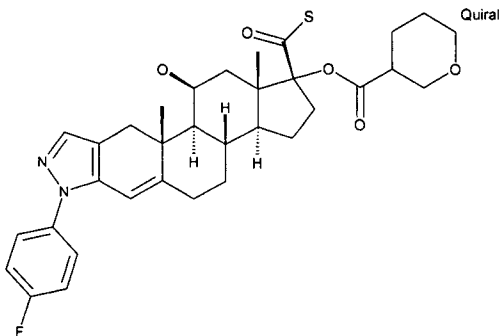
Intermediario 104



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a, 12a-dimetil-1-[(tetrahidro-2H-piran-2-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5, 7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y tetrahidro-2H-piran-2-carbonilo cloruro de de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

Intermediario 105

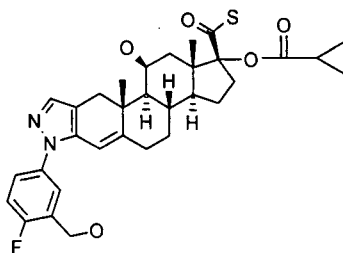


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a, 12a-dimetil-1-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5, 7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 2 y tetrahidro-2H-piran-3-carbonilo cloruro de de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83.

- 5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,35 (2H, m), 6,12 (1H, d), 4,57 (1H, s), 4,36 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,06 (1H, d), 3,96 (1H, d), 3,86 (1H, m), 3,43 (1H, m), 2,94 (1H, d), 2,80 (1H, dd), 2,65 (1H, d), 2,51 (1H, m), 2,43 (1H, m), 2,29 (1H, m), 1,94 - 1,84 (5H, m), 1,82 - 1,71 (2H, m), 1,63 - 1,53 (3H, m), 1,49 - 1,43 (2H, m), 1,37 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,15 (1H, dd), 1,03 (1H, m), 0,89 (3H, s).
- 10 APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

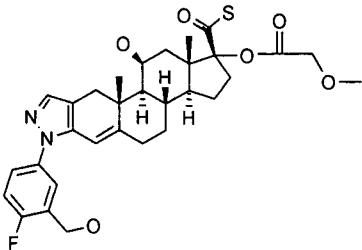
Intermediario 106



- 15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

- En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se disolvió el Intermediario 36 (0,27 g, 0,53 mmol) y trietilamina (0,2 mL, 1,43 mmol) en DCM (8 mL) para proporcionar una solución anaranjada. Una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,110 g, 1,05 mmol) en DCM (1 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó N₁-etil-N₂,N₂-dimetiletano-1,2-diamina (0,248 mL, 1,58 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con 20 ml DCM en un embudo separador y la solución que se obtuvo se lavó con HCl 1M (2 veces 15 ml) y salmuera (10 ml). La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó 270 mg de un semisólido anaranjado, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 581 [MH⁺].
- 20
- 25

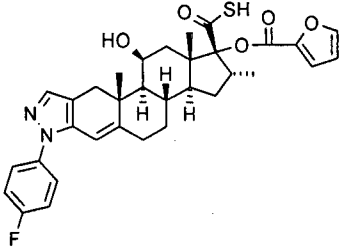
Intermediario 107



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-1-[(metoxiacetil)oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se disolvió el Intermediario 36 (0,27 g, 0,53 mmol) y trietilamina (0,183 mL, 1,32 mmol) en DCM (8mL) para proporcionar una solución anaranjada. Se agregó por goteo 2-metoxicloruro de acetilo (0,074 g, 0,68 mmol) diluelto en DCM (1 ml) a la solución agitada. Después de 10 minutos se agregó *N*₁-etil-*N*₂,*N*₂-dimetiletano-1,2-diamina (0,248 mL, 1,58 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. La mezcla bruta se diluyó con 20 ml de DCM en un embudo separador y se lavó con HCl 1M (20 ml) y salmuera (15 ml), y por último se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente proporcionó 270 mg del producto como una película amarillada que se utilizó tal cual sin purificación. APCI-MS m/z: 585 [MH⁺].

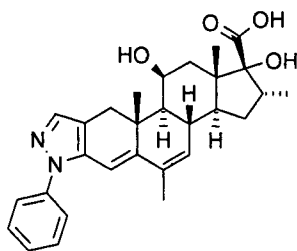
Intermediario 108



S-ácido (1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento for la preparación del Intermediario 3 a partir de 16- α -metil-hidro cortisona (*Steroids* **2003** (68) 177-191). APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

5 **Intermediario 109**



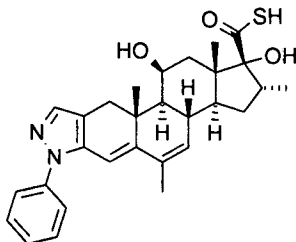
Ácido (1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-2,5,10a,12a-tetrametil-7-fenil-1,2,3,3a,3b,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

10

En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió (11 β ,16 α)-21-(acetiloxi)-11,17-dihidroxi-6,16-dimetil-2'-fenil-2'*H*-pregna-2,4,6-trieno[3,2-*c*]pirazol-20-ona (también conocido como Cortivazol) (0,1 g, 0,19 mmol) en MeOH (10 mL) para proporcionar una solución incolora. Se agregó hidróxido de sodio 1M (1,2 mL, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó en un recipiente abierto durante la noche. La solución se acidificó mediante la adición de HCl 1M (1,3 ml), se eliminó MeOH al vacío después de lo cual el producto precipitó como un sólido blanco que se filtró, se lavó con agua y se secó al aire en toba para proporcionar 85 mg del producto deseado como un sólido blanco. APCI-MS m/z: 475 [MH⁺].

20

Intermediario 110

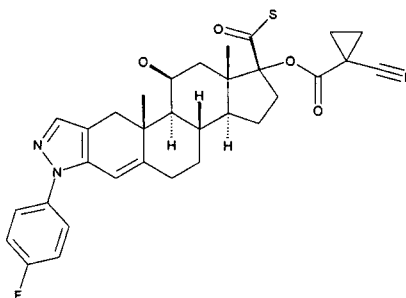


S-ácido (1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-2,5,10a,12a-tetrametil-7-fenil-1,2,3,3a,3b,7,10,10a,10b,11,12,12a-dodecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 2 a partir del Intermediario 109. APCI-MS m/z: 491 [MH⁺].

Intermediario 111

Quiral

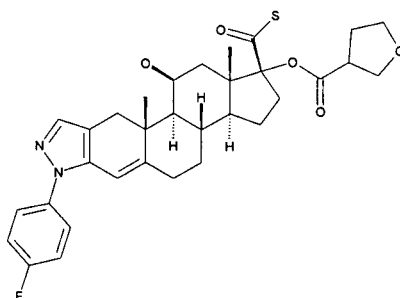


- 10 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(1-cianociclopropil)carbonil]oxi}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

- 15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2 y cloruro de 1-cianociclopropanocarbonilo (que se generó *in situ* a partir de ácido 1-cianociclopropanocarboxílico y cloruro de tionilo sobrante en tolueno a 80°C durante 15 min.). APCI-MS m/z: 576 [MH⁺].

Intermediario 112

Quiral

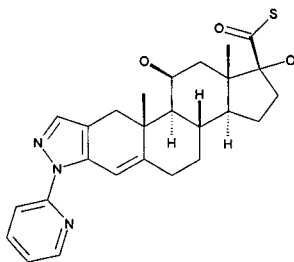


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2 y cloruro de rac.-tetrahidrofuran-3-carbonilo (que se generó *in situ* a partir de ácido racémico tetrahidrofuran-3-carboxílico y cloruro de tionilo sobrante en tolueno a 80°C durante 15 min). APCI-MS m/z: 581 [MH⁺].

Intermediario 113

Quiral



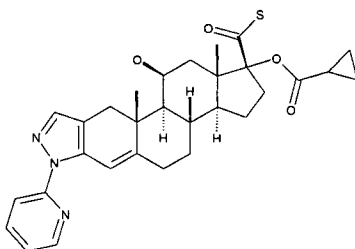
S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto [1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 71 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 36. APCI-MS m/z: 466 [MH⁺].

129

Intermediario 114

Quiral

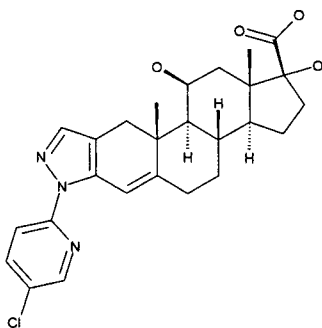


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 113 y cloruro de ciclopropanocarbonilo. APCI-MS m/z: 534 [MH⁺].

Intermediario 115

Quiral

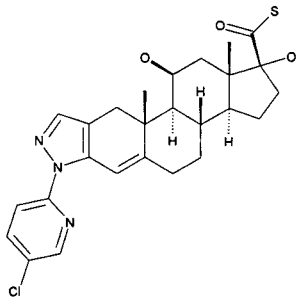


Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-cloropiridin-2-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 y 5-cloro-2-hidrazinopiridina de conformidad con el procedimiento del Intermediario 27. APCI-MS m/z: 484 [MH⁺].

Intermediario 116

Quiral

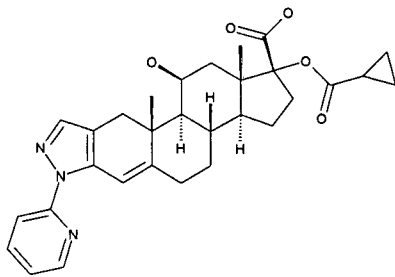


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-cloropiridin-2-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 115 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 36. APCI-MS m/z: 500 [MH⁺].

Intermediario 117

Quiral

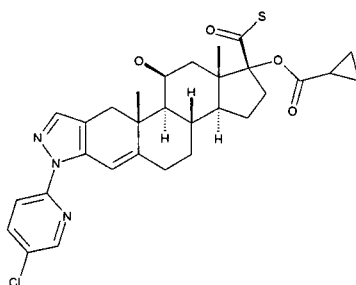


Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6 a partir del Intermediario 71 y cloruro de ciclopropanocarbonilo. APCI-MS m/z: 534 [MH⁺].

Intermediario 118

Quiral

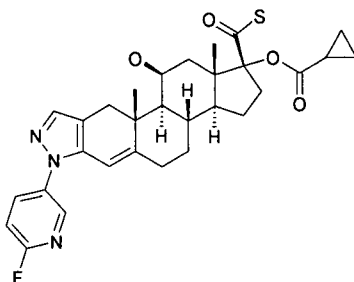


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-cloropiridin-2-il)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7, 10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6] nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 116 y cloruro de ciclopropanocarbonilo. APCI-MS m/z: 569 [MH⁺].

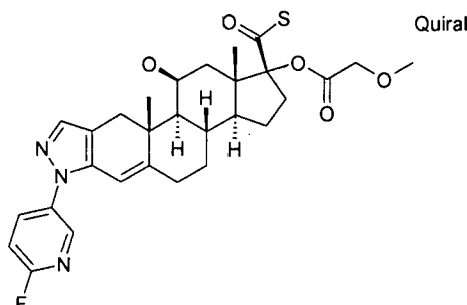
Intermediario 119

Quiral



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

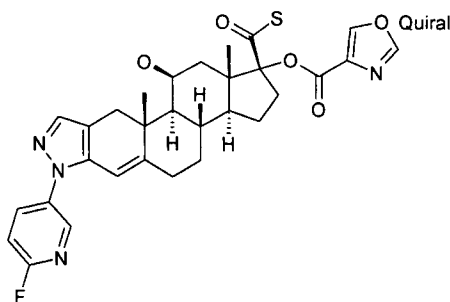
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de ciclopropanocarbonilo de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 43. APCI-MS m/z: 552 [MH⁺].

Intermediario 120

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(metoxiacetil)oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de 2-metoxiacetilo de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 43. APCI-MS m/z: 556 [MH⁺].

10

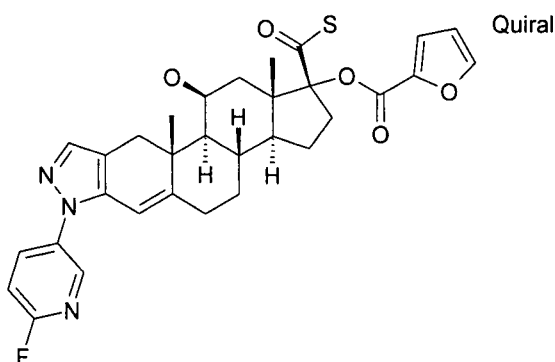
Intermediario 121

15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1,3-oxazol-4-ilcarbonyl)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de oxazol-4-carbonilo de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 43. APCI-MS m/z: 579 [MH⁺].

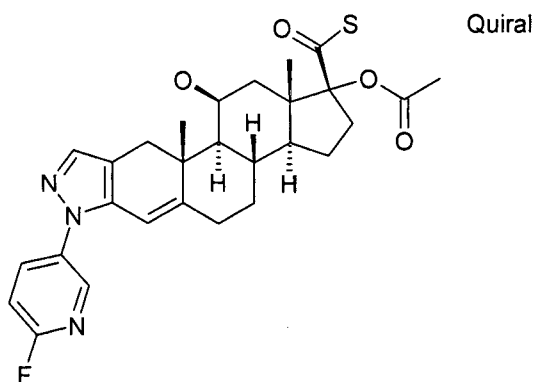
20

133

Intermediario 122

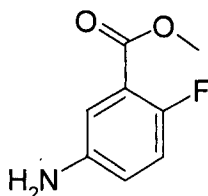
S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1-[(furan-2-ilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de furan-2-carbonilo de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 43. APCI-MS m/z: 578 [MH⁺].

Intermediario 123

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

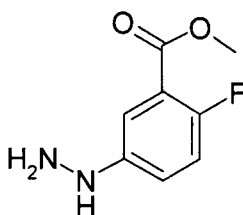
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de acetilo de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 43. APCI-MS m/z: 526 [MH⁺].

Intermediario 124**5-Amino-2-fluorobenzoato de metilo**

- 5 A una solución agitada de 2-fluoro-5-nitrobenzoato de metilo (1,96 g, 9,82 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se agregó dihidrato cloruro de estaño (II) (7,53 g, 33,38 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Después se agregó solución de NaOH acuoso (1 M, ca. 50 ml) para ajustar el pH a 9. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 veces 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron
- 10 con Na₂SO₄. La filtración seguida de la evaporación del solvente al vacío proporcionó un sólido amarillento, 1,48 g (90 %) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

15

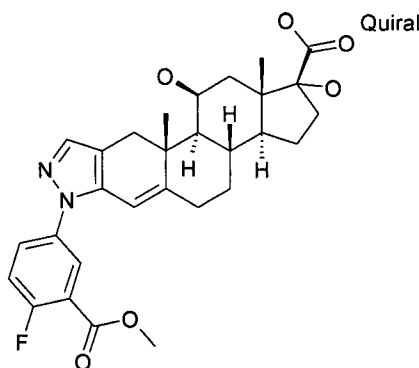
Intermediario 125**2-Fluoro-5-hidrazinobenzoato de metilo**

- 20 Una suspensión agitada de Intermediario 124 (1,484 g, 8,77 mmol) en ácido clorhídrico (37 %, 10 ml) se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo. Una solución de nitrito de sodio (726 mg, 10,5 mmol) en agua (2 ml) se agregó por goteo, de manera que la temperatura no excedió los 5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1h y se agregó por goteo una solución dihidrato de cloruro de estaño (II) (5,94 g, 26,3 mmol) en una mezcla de ácido clorhídrico
- 25 (37 %, 5 ml) y agua (1 ml). Durante la adición la temperatura se mantuvo por debajo de los

5 °C mediante el enfriamiento que se realiza agregando pequeños trozos de hielo directamente a la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante 1 hora a 0 °C y el precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua, se disolvió en una mezcla de acetonitrilo/agua (5:1) y se secó al aire. El compuesto del
5 título se obtuvo como la sal de hidrocloreto como un sólido amarillento (1,9 g, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,16 (br.s, 3H), 8,39 (br.s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

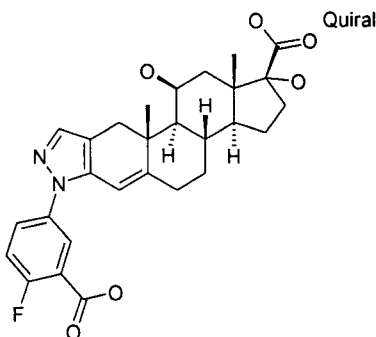
10 **Intermediario 126**



Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(metoxycarbonil)fenil]-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

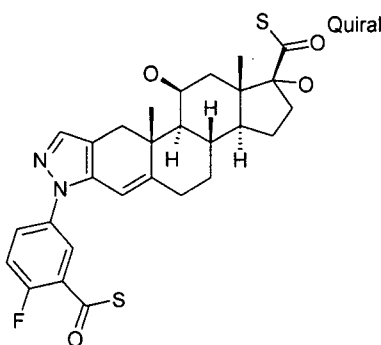
15

A una solución agitada de Intermediario 39 (376 mg, 1,00 mmol) y acetato de sodio (82 mg, 1,00 mmol) en ácido acético (8 ml) y agua (2 ml) se agregó el Intermediario 125 (220 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, después se vertió en ácido clorhídrico acuoso (1 M, 20 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 veces 20
20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄. La filtración seguida de la evaporación del solvente proporcionó un aceite oscuro (927 mg) que contenía rastros de ácido acético y se utilizó tal cual en la siguiente etapa. APCI-MS m/z: 525 [MH⁺].

Intermediario 127

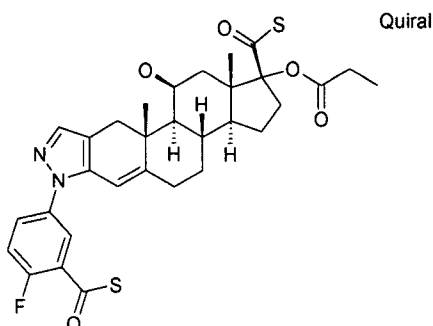
Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-carboxi-4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

Intermediario 126 (524 mg, 1,00 mmol) se disolvió en NaOH acuoso (1 M, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La solución se acidificó con ácido clorhídrico conc. hasta un pH de 1 y se extrajo con acetato de etilo. La evaporación del solvente proporcionó un sólido amarillo oscuro (380 mg, 74 %) que se utilizó tal cual sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 511 [MH⁺].

Intermediario 128

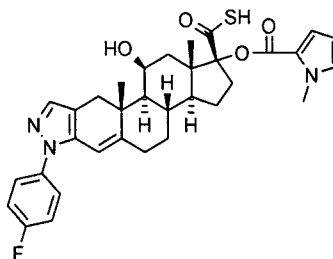
S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(sulfanilcarbonil)fenil]-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 127 de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 42. APCI-MS m/z: 543 [MH⁺].

Intermediario 129

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(sulfanilcarbonil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(propanoiloxi)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

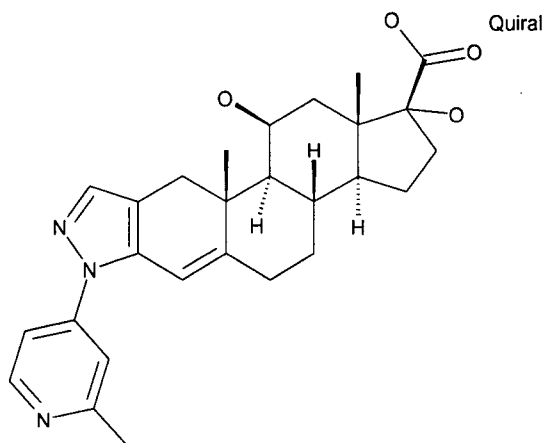
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 128 y cloruro de propionilo de conformidad con el procedimiento descrito para el Intermediario 43. APCI-MS m/z: 599 [MH⁺].

Intermediario 130

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

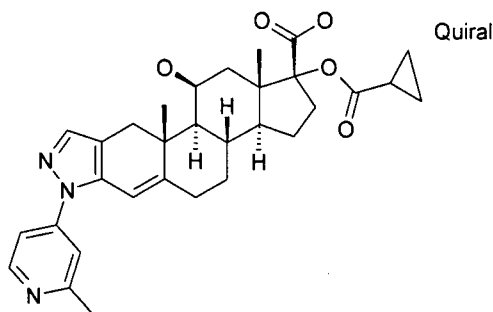
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 2 y cloruro de 1-metilpirrol-2-carbonilo. APCI-MS m/z: 590 [MH⁺].

138

Intermediario 131

Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

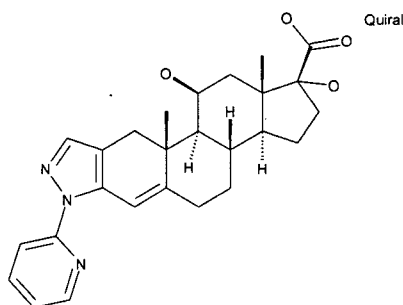
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 41. APCI-MS m/z: 464 [MH⁺].

Intermediario 132

Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 131 y cloruro de ciclopropanocarbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. APCI-MS m/z: 532 [MH⁺].

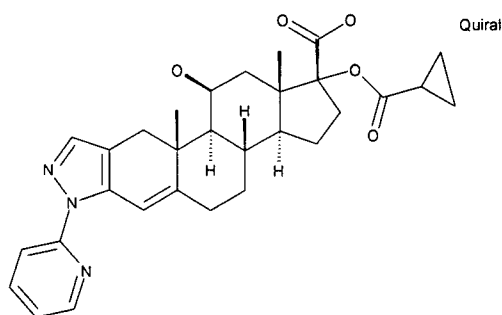
139

Intermediario 133

5 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto [1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 41. APCI-MS m/z: 450 [MH⁺].

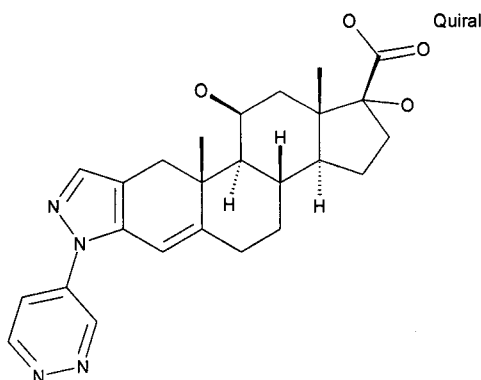
10 **Intermediario 134**



15 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 133 y cloruro de ciclopropanocarbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. APCI-MS m/z: 518 [MH⁺].

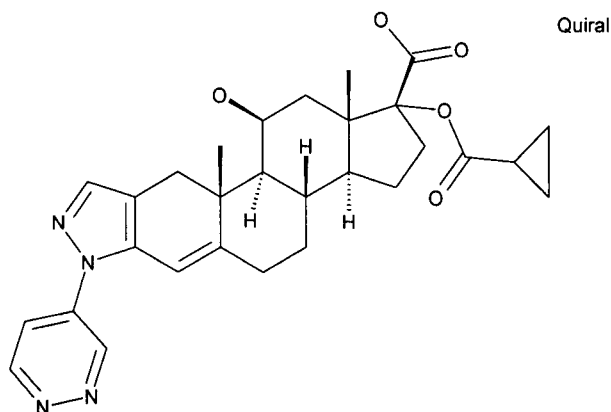
140

Intermediario 135

5 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridazin-4-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

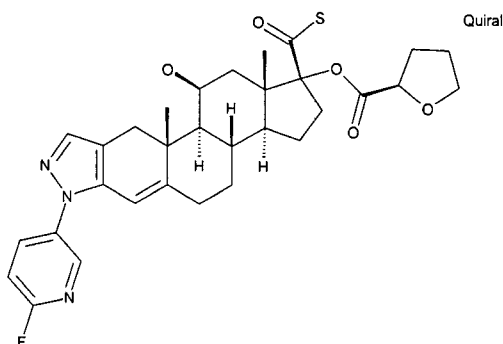
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 41. APCI-MS m/z: 451 [MH⁺].

10 **Intermediario 136**



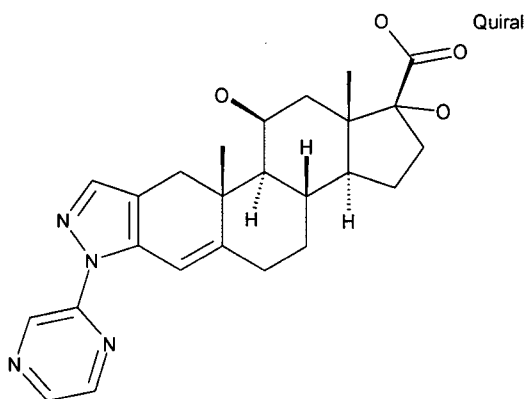
15 **Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridazin-4-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 135 y cloruro de ciclopropanocarbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. APCI-MS m/z: 519 [MH⁺].

Intermediario 137

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

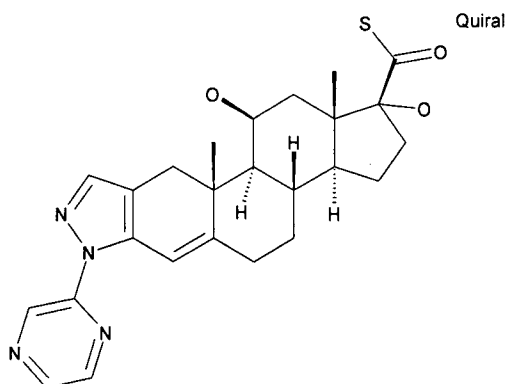
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de (*R*)-tetrahidrofuran-2-carbonilo (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576) de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS *m/z*: 582 [*MH*⁺].

Intermediario 138

Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6] nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 41. APCI-MS *m/z*: 451 [*MH*⁺].

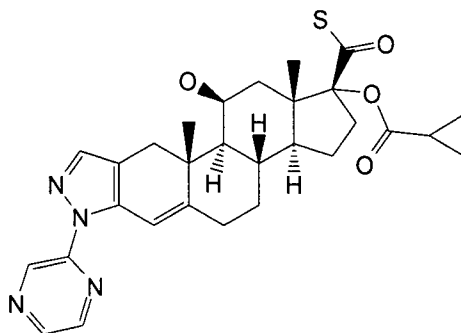
142

Intermediario 139

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

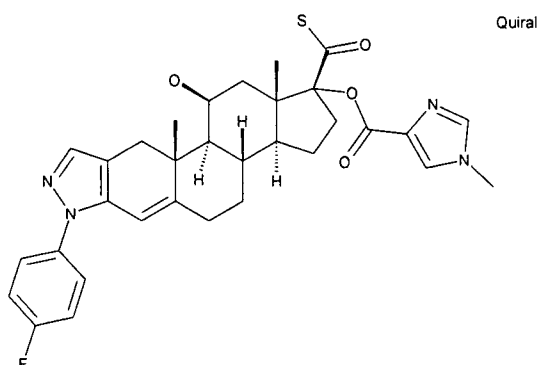
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 138 de conformidad con el procedimiento del Intermediario 2. APCI-MS m/z: 467 [MH⁺].

10 **Intermediario 140**



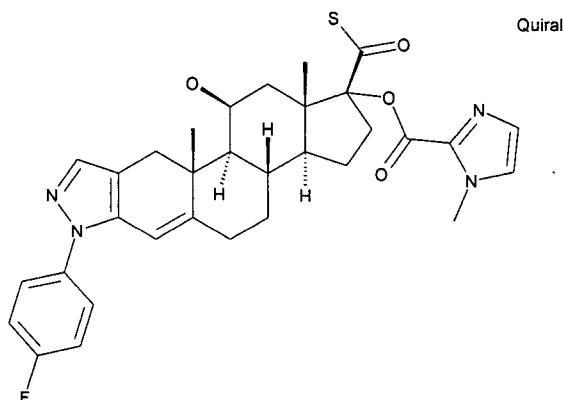
15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 139 y cloruro de ciclopropanocarbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3. APCI-MS m/z: 535 [MH⁺].

Intermediario 141

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

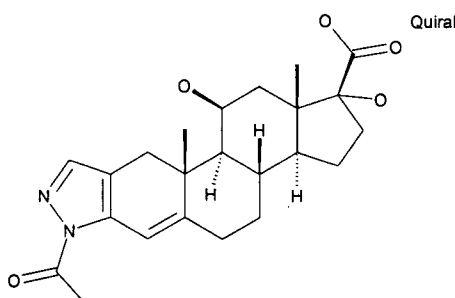
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-carbonilo (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576) de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

Intermediario 142

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-2-carbonilo (J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 2002, 571-576) de conformidad con el procedimiento del Intermediario 83. APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

5 **Intermediario 143**

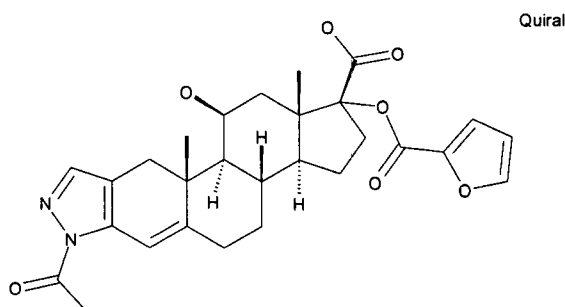


Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-acetil-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto [1,2-f]indazol-1-carboxílico

10

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 y acetohidrazida de conformidad con el procedimiento del Intermediario 41. Se obtuvo una mezcla de isómeros y estos se utilizaron tal cual. APCI-MS m/z: 415 [MH⁺].

15 **Intermediario 144**



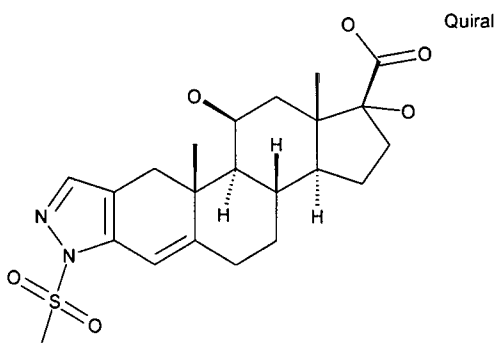
Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-acetil-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

20

145

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 143 y cloruro de furan-2-carbonilo de conformidad con el procedimiento del Intermediario 6. La mezcla de isómeros se utilizó tal cual. APCI-MS m/z: 509 [MH⁺].

5 **Intermediario 145**

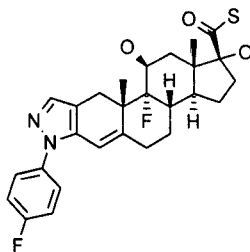


Ácido (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-7-(metilsulfonyl)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

10

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 39 y metanosulfonohidrazida de conformidad con el procedimiento del Intermediario 41. Se obtuvo una mezcla de isómeros que se utilizó tal cual. APCI-MS m/z: 451 [MH⁺].

15 **Intermediario 146**



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxílico

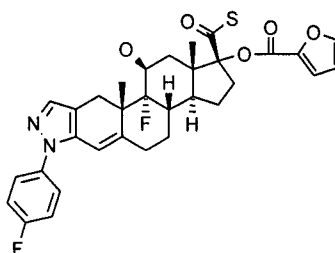
20

146

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 38, 39, 41 y 42, a partir de 9 α -fluoro-hidrocortisona (Fludrocortisona) comercial.

APCI-MS m/z: 501 [MH⁺].

5 **Intermediario 147**

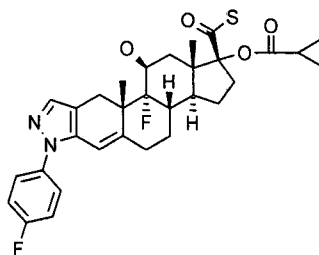


S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

10

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 146. APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

Intermediario 148

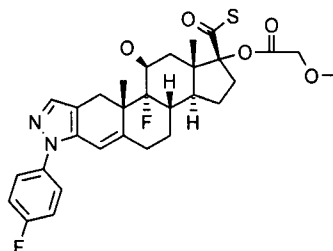


15

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

20 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 146. APCI-MS m/z: 569 [MH⁺].

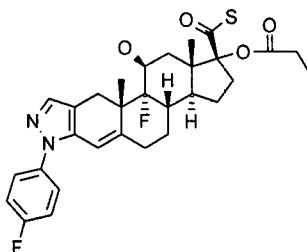
147

Intermediario 149

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(metoxiacetil)oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

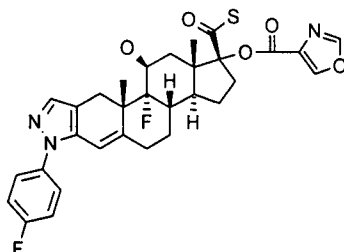
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 146. APCI-MS m/z: 573 [MH⁺].

10 **Intermediario 150**



15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(propanoiloxi)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

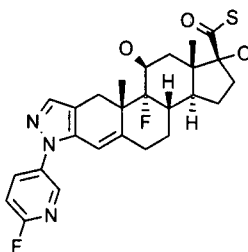
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 146. APCI-MS m/z: 557 [MH⁺].

Intermediario 151

5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1,3-oxazol-4-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

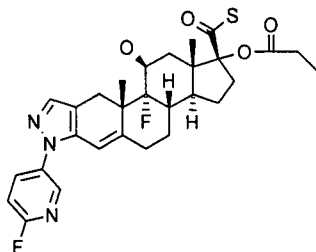
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 146. APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

10 **Intermediario 152**



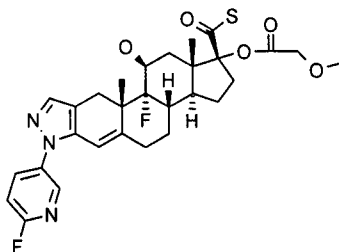
15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 38, 39, 40, 41 y 42, a partir de 9α-fluoro-hidrocortisona (Fludrocortisona) comercial. APCI-MS m/z: 502 [MH⁺].

Intermediario 153

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(propanoiloxi)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 152. APCI-MS m/z: 558 [MH⁺].

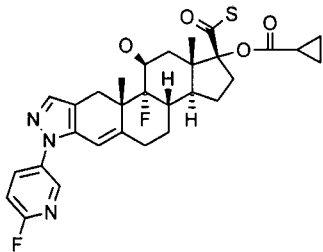
Intermediario 154

S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(metoxiacetil)oxi]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 152. APCI-MS m/z: 574 [MH⁺].

150

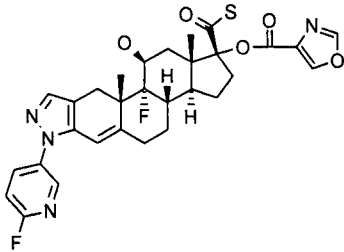
Intermediario 155



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 152. APCI-MS m/z: 570 [MH⁺].

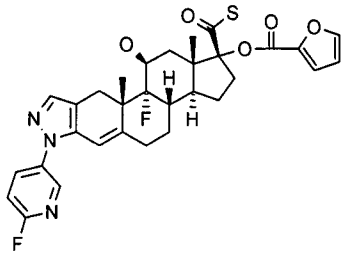
Intermediario 156



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1,3-oxazol-4-ilcarbonil)oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 152. APCI-MS m/z: 597 [MH⁺].

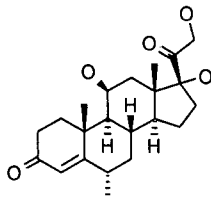
Intermediario 157



S-ácido (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

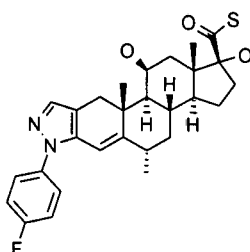
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 152. APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

Intermediario 158



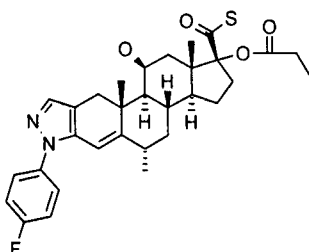
(6S,8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-6,10,13-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenanthren-3(2H)-ona

En un recipiente de fondo redondo de 250 mL se suspendió (6S,8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-11,17-dihidroxi-17-(2-hidroxiacetil)-6,10,13-trimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenanthren-3-ona (6α-Metil-Prednisolona, 4,3 g, 11,48 mmol) en EtOAc (80 mL) y la mezcla de reacción se diluyó con etanol (20,0 mL). Se agregó catalizador Wilkinsons (1 g, 1,08 mmol) y la mezcla se hidrogenó durante 1 semana mientras se agitaba a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4,07g de a sólido marrón claro. El material se utilizó tal cual sin ninguna purificación adicional. APCI-MS m/z: 377 [MH⁺].

Intermediario 159

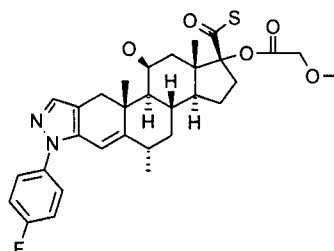
S-ácido (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 38, 39, 41 y 42 a partir del Intermediario 158. APCI-MS m/z: 497 [MH⁺].

Intermediario 160

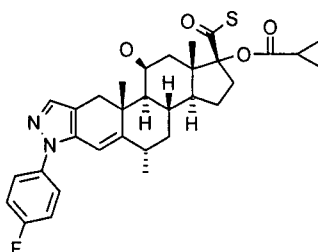
S-ácido (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1-(propanoiloxi)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 159. APCI-MS m/z: 553 [MH⁺].

Intermediario 161

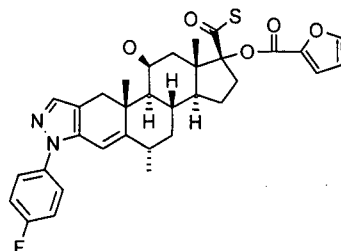
5 **S-ácido (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(metoxiacetil)oxi]-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 159. APCI-MS m/z: 569 [MH⁺].

10 **Intermediario 162**

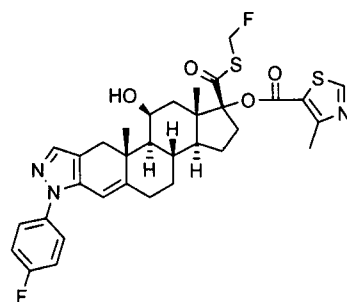
15 **S-ácido (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-(ciclopropanoiloxi)-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 159. APCI-MS m/z: 565 [MH⁺].

Intermediario 163

S-ácido (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioico

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Intermediario 3 a partir del Intermediario 159. APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

Ejemplo 1

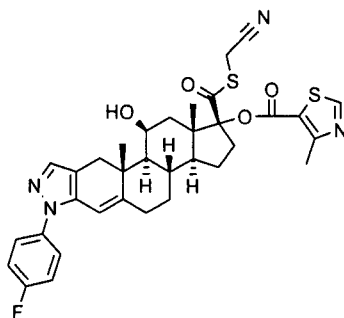
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato

En un recipiente de fondo redondo de 25 ml se agregó el Intermediario 3 (0,14 g, 0,14 mmol), NaHCO₃ (0,24 g, 2,86 mmol), bromofluorometano (0,2 g, 0,64 mmol) a DMF (3 ml) para proporcionar una suspensión amarilla. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 veces 15 ml), salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente proporcionó aceite amarillo. El producto se purificó en una

columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 20 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (1H, s); 7,50-7,43 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,09 (1H, s);
5 6,05-5,65 (2H, m); 4,64 (1H, m); 3,14-3,02 (2H, m); 2,81-2,73 (4H, m); 2,53 (1H, t); 2,30
(1H, d); 2,21-2,03 (4H, m); 2,02-1,95 (1H, m); 1,90-1,82 (1H, m); 1,76-1,68 (1H, m); 1,57-
1,47 (1H, m); 1,35 (3H, s); 1,29 (1H, dd); 1,19-1,15 (1H, m); 1,14-1,08 (1H, m); 1,06 (3H,
s). APCI-MS m/z: 640 [MH⁺].

10 Ejemplo 2

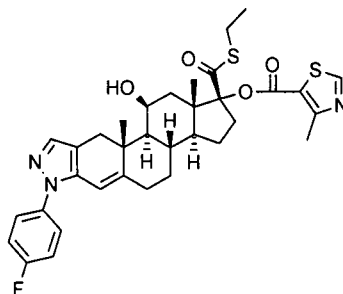


(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([(cianometil)tio]carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-
hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il 4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato

15

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 3 y bromoacetónitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (1H, s); 7,50-7,43 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,09 (1H, s);
20 4,65 (1H, m); 3,85-3,55 (2H, m); 3,12-3,01 (2H, m); 2,81-2,73 (4H, m); 2,53 (1H, t); 2,30
(1H, d); 2,22-2,02 (4H, m); 2,02-1,95 (1H, m); 1,92-1,82 (1H, m); 1,77-1,66 (1H, m); 1,59-
1,47 (1H, m); 1,35 (3H, s); 1,29 (1H, dd); 1,22 (1H, d); 1,17-1,08 (1H, m); 1,07 (3H, s).
APCI-MS m/z: 647 [MH⁺].

Ejemplo 3

4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

[(Etiltio)carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

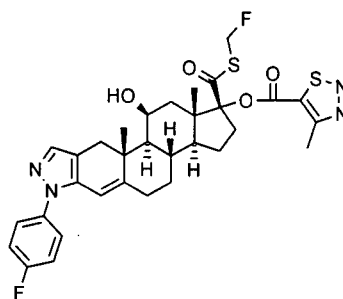
5 **1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 3 y yodoetano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (1H, s); 7,50-7,43 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,09 (1H, s); 4,63 (1H, m); 3,15-3,02 (2H, m); 2,94 (2H, q); 2,81-2,73 (4H, m); 2,52 (1H, t); 2,30 (1H, d); 2,21-1,94 (5H, m); 1,90-1,79 (1H, m); 1,71-1,65 (1H, m); 1,55-1,43 (1H, m); 1,35 (3H, s); 1,32-1,23 (4H, m); 1,18-1,05 (2H, m); 1,03 (3H, s). APCI-MS m/z: 636 [MH⁺].

15

Ejemplo 4

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

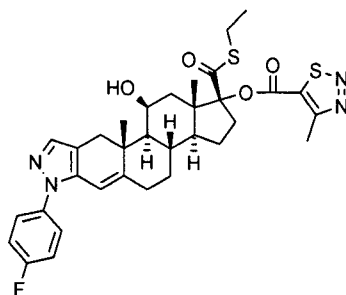
20 **1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 4 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,09 (1H, s); 6,03-5,67 (2H, m); 4,66 (1H, m); 3,19-3,01 (2H, m); 2,96 (3H, s); 2,79 (1H, d); 2,52 (1H, t); 2,30 (1H, d); 2,20-2,03 (4H, m); 2,03-1,94 (1H, m); 1,94-1,82 (1H, m); 1,72-1,61 (1H, m); 1,60-1,48 (1H, m); 1,35 (3H, s); 1,30 (1H, dd); 1,19 (1H, dd); 1,17-1,08 (1H, m); 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 641 [MH⁺].

10

Ejemplo 5



4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Etiltio)carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

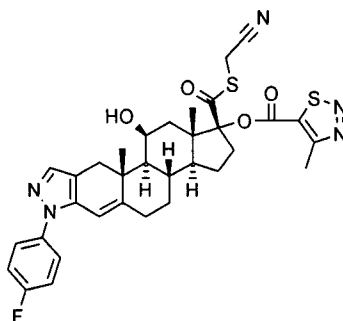
15

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 4 y bromoetano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,09 (1H, s); 4,65 (1H, m); 3,17-3,03 (2H, m); 2,99-2,90 (5H, m); 2,79 (1H, d); 2,52 (1H, t); 2,30 (1H, d); 2,20-2,03 (4H, m); 2,03-1,94 (1H, m); 1,92-1,80 (1H, m); 1,70-1,60 (1H, m); 1,58-1,48 (1H, m); 1,35 (3H, s); 1,32-1,22 (2H, m); 1,15 (1H, dd); 1,13-1,06 (1H, m); 1,04 (3H, s). APCI-MS m/z: 637 [MH⁺].

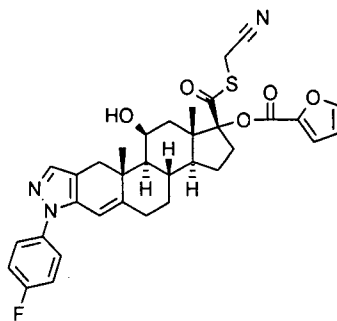
25

Ejemplo 6

**4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
5 [(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 4 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,44 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,10 (1H, s); 4,66 (1H, m); 3,71 (2H, m); 3,16-3,02 (2H, m); 2,97 (3H, s); 2,79 (1H, d); 2,52 (1H, t); 2,31 (1H, d); 2,22-2,03 (4H, m); 2,03-1,94 (1H, m); 1,94-1,83 (1H, m); 1,71-1,50 (2H, m); 1,35 (3H, s); 1,33-1,23 (2H, m); 1,17-1,09 (1H, m); 1,08 (3H, s). APCI-MS m/z: 648 [MH⁺].

Ejemplo 7

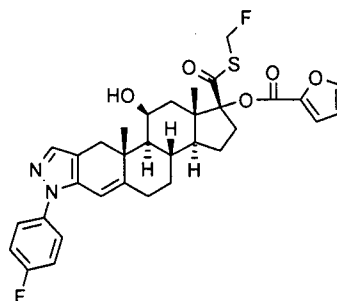
**2-furoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-
fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
20 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (1H, s); 7,50-7,43 (3H, m); 7,24 (1H, s); 7,17 (2H, t); 6,56 (1H, s); 6,09 (1H, s); 4,64 (1H, m); 3,68 (2H, m); 3,10-3,01 (2H, m); 2,78 (1H, d); 2,53 (1H, t); 2,33-2,22 (2H, m); 2,20-2,02 (3H, m); 2,02-1,94 (1H, m); 1,91-1,81 (1H, m); 1,80-1,71 (1H, m); 1,59-1,47 (1H, m); 1,39-1,30 (4H, m); 1,21-1,09 (2H, m); 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 616 $[\text{MH}^+]$.

10

Ejemplo 8



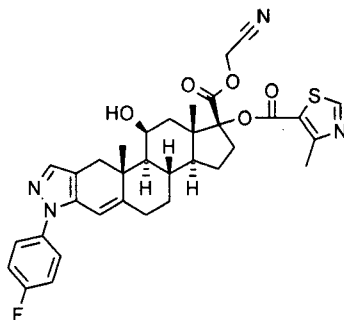
15

2-Furoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(Fluorometil)tiol]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (1H, s); 7,50-7,44 (3H, m); 7,24 (1H, m); 7,17 (2H, t); 6,55 (1H, m); 6,09 (1H, s); 6,07-5,61 (2H, m); 4,63 (1H, m); 3,14-3,02 (2H, m); 2,78 (1H, d); 2,53 (1H, t); 2,34-2,23 (2H, m); 2,19-2,04 (3H, m); 2,02-1,94 (1H, m); 1,90-1,71 (2H, m); 1,59-1,46 (1H, m); 1,38-1,30 (4H, m); 1,20-1,09 (2H, m); 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 609 $[\text{MH}^+]$.

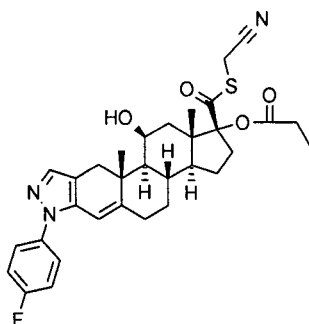
25

Ejemplo 9

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo

En un recipiente de 5 ml se agregó el Intermediario 6 (0,107 g, 0,18 mmol), NaHCO₃ (0,17 g, 2,02 mmol) y bromoacetonitrilo (0,027 ml, 0,40 mmol) en DMF (2,5 ml) para proporcionar una suspensión marrón que se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción
 10 bruta se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x15 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró y se evaporó lo que proporcionó un aceite amarillo (0,18g). Este aceite se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se
 15 secaron al aire para proporcionar 50 mg del compuesto del título.

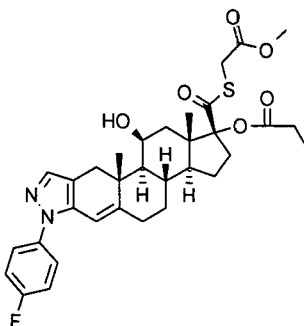
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (1H, s); 7,50-7,43 (3H, m); 7,17 (2H, t); 6,10 (1H, s); 4,81 (2H, m); 4,62 (1H, bs); 3,10-2,99 (2H, m); 2,81-2,73 (4H, m); 2,54 (1H, t); 2,31 (1H, d); 2,18-1,95 (4H, m); 1,94-1,81 (2H, m); 1,81-1,70 (1H, m); 1,60-1,50 (1H, m); 1,35 (3H, s); 1,29 (1H, dd); 1,22-1,12 (2H, d); 1,11 (3H, s). APCI-MS m/z: 631 [MH⁺].

Ejemplo 10

Propionato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 7 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,58 (1H, bs), 3,79 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB), 3,07-2,92 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,16-1,92 (5H, m), 1,87-1,77 (1H, m); 1,70-1,60 (1H, m), 1,54-1,41 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,26 (1H, dd), 1,17 (3H, t), 1,13 (2H, m), 1,01 (3H, s).
APCI-MS m/z: 578 $[\text{MH}^+]$.

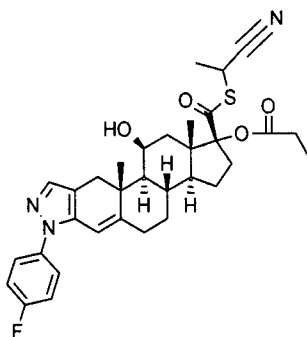
Ejemplo 11

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-metoxi-2-oxoetil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

En un recipiente de 5 ml se disolvió el Intermediario 7 (0,035 g, 0,06 mmol) en dioxano (1 mL) para proporcionar una solución amarilla. *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,026 mL, 0,15 mmol) y se agregó 2-bromoacetato de metilo (7,45 µL, 0,08 mmol) y la mezcla se dejó reposar durante 10 minutos. La solución se diluyó con CH₃CN (1 ml) y agua (1 ml) y después se inyectó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua). El producto que contenía la fracción se liofilizó para proporcionar 20 mg del producto deseado como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,58 (1H, bs), 3,85 (1H, d, AB), 3,75 (3H, s), 3,59 (1H, d, AB), 3,03 (1H, d), 2,97 (1H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,38 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,18-1,92 (5H, m), 1,87-1,74 (1H, m); 1,70-1,60 (1H, m), 1,50-1,41 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,26 (1H, d), 1,17 (3H, t), 1,13 (2H, m), 1,00 (3H, s). APCI-MS m/z: 611 [MH⁺].

Ejemplo 12



Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(1-cianoetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

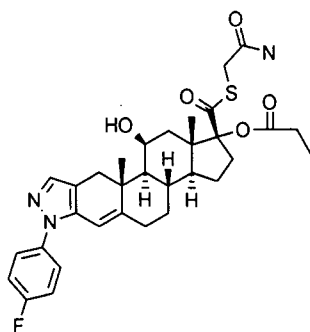
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7. El producto fue una mezcla de dos epímeros.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 4,28 (1H, m), 3,07-2,87 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,37 (2H, dq), 2,29

163

(1H, d), 2,15-1,87 (5H, m), 1,87-1,74 (1H, m); 1,68-1,62 (4H, d), 1,52-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,26 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,13 (2H, m), 1,01 (3H, s). APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

Ejemplo 13

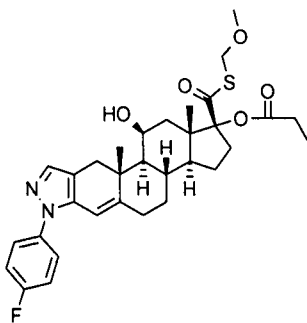


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(2-Amino-2-oxoetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 2-bromoacetamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,25 (1H, bs), 6,08 (1H, s), 5,26 (1H, bs), 4,57 (1H, bs), 3,77 (1H, d, AB), 3,48 (1H, d, AB), 3,06-2,96 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,40 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, m), 2,08-1,88 (4H, m), 1,88-1,77 (1H, m); 1,73-1,63 (1H, m), 1,52-1,41 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,13 (2H, m), 0,97 (3H, s). APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

Ejemplo 14



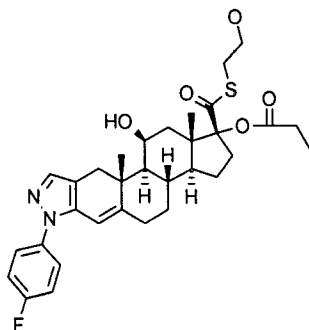
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(metoximetil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y metiléter de bromometilo.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 5,13 (2H, s), 4,56 (1H, bs), 3,32 (3H, s), 3,07-2,96 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,14 (1H, m), 2,06-1,92 (4H, m), 1,86-1,75 (1H, m); 1,72-1,60 (1H, m), 1,52-1,38 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,13-1,08 (2H, m), 0,98 (3H, s). APCI-MS m/z: 583 [MH⁺].

10

Ejemplo 15



Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

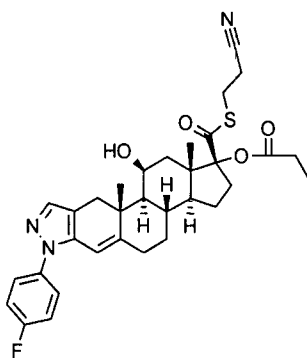
- 15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 3,76 (2H, m), 3,24-3,14 (1H, m), 3,12-2,94 (3H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,14 (1H, m), 2,06-1,88 (5H, m), 1,86-1,76 (1H, m); 1,72-1,60

165

(1H, m), 1,52-1,38 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,13-1,08 (2H, m), 0,98 (3H, s). APCI-MS m/z: 583 [MH⁺].

Ejemplo 16

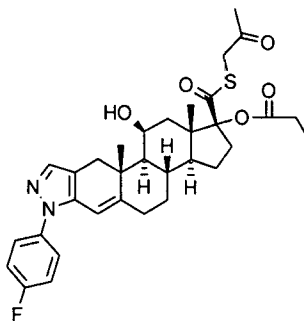


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(2-cianoetil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 3-bromopropionitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 3,23-3,05 (2H, m), 3,05-2,91 (2H, m), 2,78-2,67 (2H, m), 2,67-2,57 (1H, m), 2,51 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, m), 2,07-1,89 (4H, m), 1,86-1,76 (1H, m), 1,72-1,60 (1H, m), 1,50-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,13-1,08 (2H, m), 0,98 (3H, s). APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

Ejemplo 17



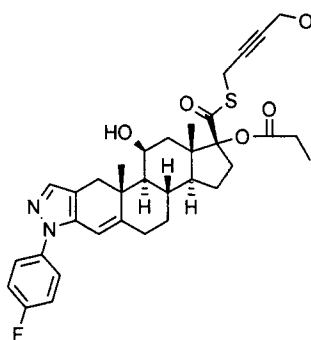
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(2-oxopropil)tio]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 1-cloropropano-2-ona.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 3,80 (1H, d, AB), 3,69 (1H, d, AB), 3,07-2,90 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,32-2,24 (4H, m), 2,19-1,91 (5H, m), 1,86-1,73 (1H, m); 1,72-1,60 (1H, m), 1,50-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17 (3H, t), 1,15-1,10 (2H, m), 0,97 (3H, s). APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

10

Ejemplo 18



Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 4-clorobut-2-in-1-ol.

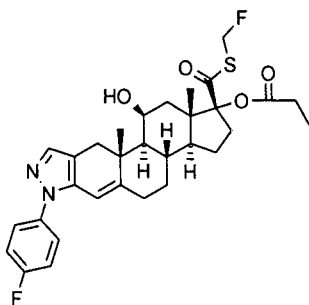
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 4,25 (2H, s), 3,68 (2H, m), 3,05-2,93 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,16-1,90 (6H, m), 1,86-1,75 (1H, m); 1,70-1,59 (1H, m), 1,50-1,39

167

(1H, m), 1,33 (3H, s), 1,31-1,23 (2H, m), 1,17 (3H, t), 1,15-1,06 (1H, m), 1,00 (3H, s).

APCI-MS m/z: 607 [MH⁺].

Ejemplo 19



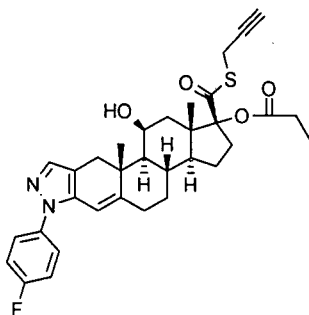
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 6,05-5,63 (2H, m), 4,57 (1H, m), 3,06-2,95 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,39 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,14 (1H, d), 2,09-1,92 (4H, m), 1,88-1,76 (1H, m); 1,70-1,59 (1H, m), 1,50-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,27 (1H, d), 1,17 (3H, t), 1,13-1,07 (2H, m), 1,00 (3H, s).

APCI-MS m/z: 571 [MH⁺].

Ejemplo 20



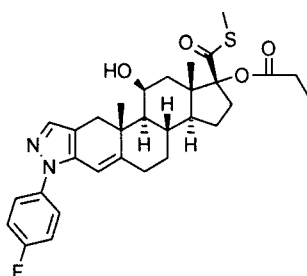
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(prop-2-in-1-iltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 3-bromoprop-1-ino.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, m), 3,73 (1H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,07-2,93 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,38 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,18 (1H, t), 2,12 (1H, d), 2,08-1,92 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m); 1,68-1,58 (1H, m), 1,51-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,27 (1H, d), 1,16 (3H, t), 1,13-1,07 (2H, m), 0,99 (3H, s). APCI-MS m/z: 577 [MH⁺].

10

Ejemplo 21

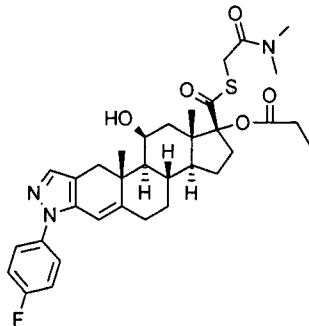


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metiltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y yodometano.

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 3,06-2,95 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,38 (2H, dq), 2,32 (3H, s), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, d), 2,06-1,92 (4H, m), 1,85-1,75 (1H, m); 1,70-1,60 (1H, m), 1,51-1,39 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,27 (1H, d), 1,16 (3H, t), 1,14-1,04 (2H, m), 0,96 (3H, s). APCI-MS m/z: 553 [MH⁺].
- 20

Ejemplo 22

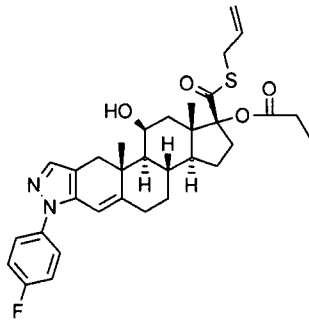


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-({[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tio}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 2-cloro-*N,N*-dimetilacetamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 3,96 (1H, d), 3,73 (1H, d), 3,10 (3H, s), 3,06-2,95 (2H, m), 2,98 (3H, s), 2,72 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,38 (2H, dq), 2,28 (1H, d), 2,12 (2H, m), 2,07-1,92 (3H, m), 1,85-1,74 (1H, m); 1,69-1,58 (1H, m), 1,50-1,38 (1H, m), 1,35-1,30 (4H, m), 1,26 (1H, d), 1,16 (3H, t), 1,15-1,06 (1H, m), 0,98 (3H, s). APCI-MS m/z: 624 [MH⁺].

Ejemplo 23



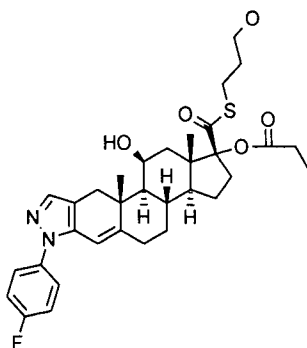
15 **Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(prop-2-en-1-iltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-**

ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 3-bromoprop-1-eno.

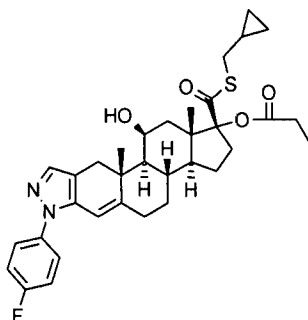
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,08 (1H, s), 5,88-5,73 (1H, m), 5,25 (1H, d), 5,12 (1H, d), 4,56 (1H, bs), 3,57 (2H, m), 3,06-2,95 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,37 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,85-1,74 (1H, m); 1,69-1,59 (1H, m), 1,50-1,36 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,16 (3H, t), 1,16-1,06 (2H, m), 0,96 (3H, s). APCI-MS m/z: 579 [MH⁺].

10

Ejemplo 24**Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(3-hidroxi-propil)tio]carbonil-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

- El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 3-bromopropan-1-ol.

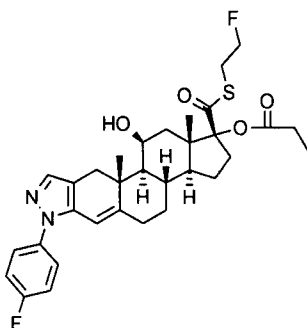
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 3,67 (2H, q), 3,17-3,07 (1H, m), 3,06-2,93 (3H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,37 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, m), 2,06-1,90 (5H, m), 1,90-1,74 (3H, m); 1,72-1,60 (1H, m), 1,51-1,37 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,16 (3H, t), 1,16-1,06 (2H, m), 0,97 (3H, s). APCI-MS m/z: 597 [MH⁺].
- 20

Ejemplo 25

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[ciclopropilmetil]tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y (bromometil)ciclopropano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 3,08-2,93 (2H, m), 2,87 (2H, dd), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,37 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, m), 2,08-1,91 (4H, m), 1,85-1,72 (1H, m); 1,70-1,58 (1H, m), 1,50-1,38 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,16 (3H, t), 1,16-1,06 (2H, m), 1,03-0,95 (1H, m), 0,97 (3H, s), 0,56 (2H, m), 0,25 (2H, m). APCI-MS m/z: 593 [MH⁺].

Ejemplo 26

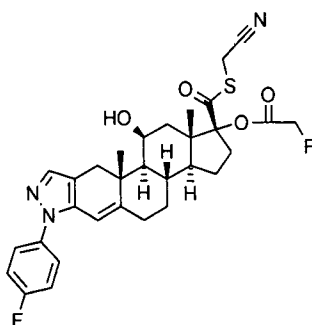
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[2-fluoroetil]tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 7 y 1-bromo-2-fluoroetano.

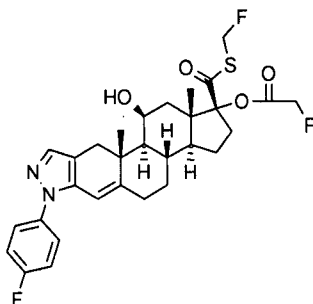
- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (2H, bs), 4,45 (1H, m), 3,26 (1H, t), 3,20 (1H, t), 3,06-2,93 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,38 (2H, dq), 2,29 (1H, d), 2,13 (1H, m), 2,06-1,91 (4H, m), 1,85-1,74 (1H, m); 1,70-1,58 (1H, m), 1,50-1,38 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,17 (3H, t), 1,16-1,06 (2H, m), 0,96 (3H, s). APCI-MS m/z: 585 [MH⁺].

10

Ejemplo 27**Fluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

- 15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 8 y 2-bromoacetronitrilo.

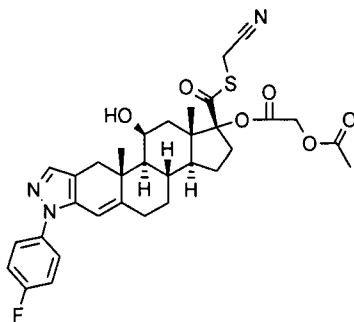
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,94 (1H, s), 4,82 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 3,79 (1H, d, AB), 3,60 (1H, d, AB), 3,07-2,97 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,15-1,93 (5H, m), 1,92-1,80 (1H, m); 1,70-1,58 (1H, m), 1,55-1,46 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,20-1,07 (2H, m), 1,04 (3H, s). APCI-MS m/z: 582 [MH⁺].
- 20

Ejemplo 28

Fluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 8 y bromofluorometano.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 6,04-
5,66 (2H, m), 4,94 (1H, s), 4,82 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 3,12-2,96 (2H, m), 2,72 (1H, d),
2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,15-1,93 (5H, m), 1,91-1,80 (1H, m); 1,70-1,60 (1H, m), 1,55-
10 1,46 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,28 (1H, d), 1,19-1,08 (2H, m), 1,03 (3H, s). APCI-MS m/z :
575 $[\text{MH}^+]$.

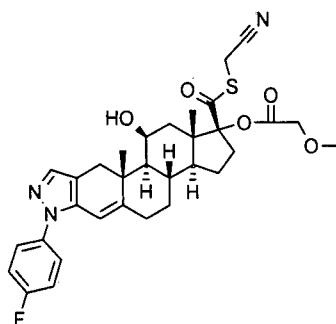
Ejemplo 29

(Acetiloxi)acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 9 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,63 (2H, q), 4,57 (1H, bs), 3,79 (1H, d, AB), 3,58 (1H, d, AB), 3,07-2,91 (2H, m), 2,70 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,15 (3H, s), 2,10-1,92 (5H, m), 1,91-1,80 (1H, m); 1,67-1,56 (1H, m), 1,55-1,44 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,23 (1H, d), 1,19-1,08 (2H, m), 1,03 (3H, s).
APCI-MS m/z: 622 [MH⁺].

10 Ejemplo 30



Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

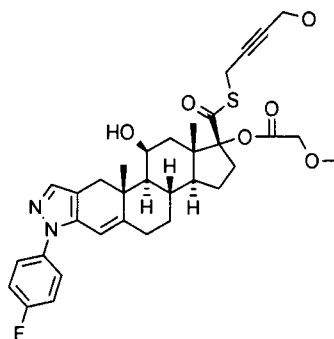
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 10 y 2-bromoacetonitrilo.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,09 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,79 (1H, d, AB), 3,58 (1H, d, AB), 3,47 (3H, s), 3,07-2,96 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,13-1,92 (5H, m), 1,91-1,77 (1H, m); 1,69-1,57 (1H, m), 1,56-1,43 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,18-1,06 (2H, m), 1,03 (3H, s).

20 APCI-MS m/z: 594 [MH⁺].

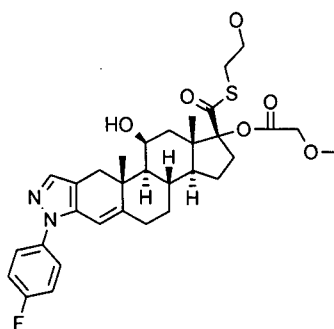
175

Ejemplo 31

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 10 y 4-clorobut-2-in-1-ol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 4,25 (2H, bs), 4,07 (2H, s), 3,69 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,07-2,96 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,11-1,91 (5H, m), 1,89-1,76 (1H, m); 1,68-1,58 (1H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,30-1,23 (2H, m), 1,18-1,06 (2H, m), 1,01 (3H, s).
10 APCI-MS m/z: 623 [MH⁺].

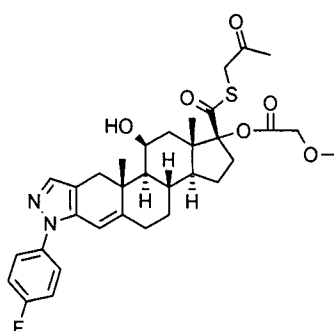
Ejemplo 32

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

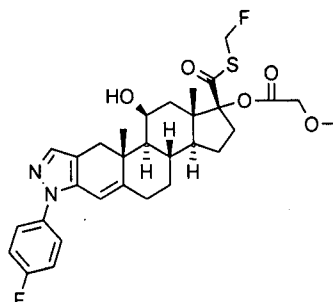
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 10 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,78 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,27-3,15 (1H, m), 3,15-2,96 (3H, m), 2,72 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,15-1,94 (5H, m), 1,93-1,76 (1H, m); 1,71-1,58 (1H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, m), 1,20-1,01 (3H, m), 0,99 (3H, s). APCI-MS m/z: 599 [MH⁺].

Ejemplo 33**Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(2-oxopropil)tio]carbonil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 10 y 1-cloropropano-2-ona.

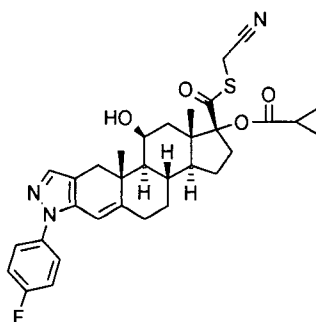
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,83 (1H, d, AB), 3,70 (1H, d, AB), 3,47 (3H, s), 3,07-2,93 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,35-2,24 (4H, m), 2,15-1,94 (5H, m), 1,89-1,76 (1H, m); 1,71-1,58 (1H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,20-1,06 (2H, m), 0,99 (3H, s). APCI-MS m/z: 611 [MH⁺].

Ejemplo 34

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 10 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 6,05-
5,63 (2H, m), 4,56 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,10-2,96 (2H, m), 2,72 (1H, d),
2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,15-1,92 (5H, m), 1,89-1,76 (1H, m); 1,71-1,58 (1H, m), 1,55-
10 1,41 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,28 (1H, d), 1,18-1,07 (2H, m), 1,01 (3H, s). APCI-MS m/z:
587 [MH⁺].

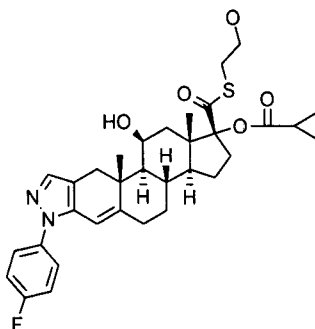
Ejemplo 35

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 11 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,09 (1H, s), 4,59 (1H, bs), 3,77 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB) 3,07-2,90 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,14 (1H, m), 2,09-1,92 (4H, m), 1,90-1,78 (1H, m); 1,74-1,61 (2H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,34 (3H, m), 1,27 (1H, d), 1,19-1,10 (2H, m), 1,10-0,98 (5H, s), 0,98-0,90 (2H, m). APCI-MS m/z: 590 [MH⁺].

10 Ejemplo 36



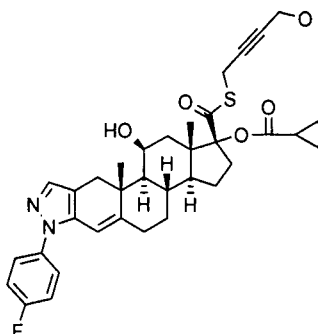
Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 11 y 2-bromoetanol.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,09 (1H, s), 4,58 (1H, bs), 3,75 (2H, m), 3,27-3,18 (1H, m) 3,10-2,93 (3H, m), 2,73 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,14 (1H, m), 2,09-1,87 (5H, m), 1,87-1,77 (1H, m); 1,73-1,63 (2H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,34 (3H, m), 1,28 (1H, d), 1,19-1,09 (2H, m), 1,09-0,99 (2H, s), 0,98 (3H, s), 0,96-0,89 (2H, m). APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

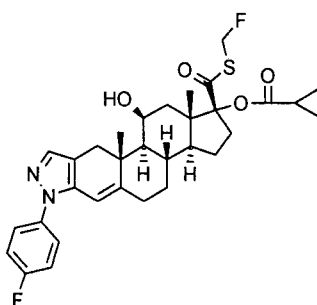
20

Ejemplo 37

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[4-(4-hidroxi-2-in-1-il)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 11 y 4-clorobut-2-in-1-ol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,58 (1H, bs), 4,26 (2H, m), 3,74 (1H, dt, AB), 3,61 (1H, dt, AB), 3,06-2,90 (2H, m), 2,74 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,17-1,88 (6H, m), 1,87-1,76 (1H, m); 1,73-1,60 (2H, m),
10 1,52-1,38 (1H, m), 1,34 (3H, m), 1,31-1,23 (2H, m), 1,20-1,10 (1H, m), 1,10-1,02 (2H, m), 1,00 (3H, s), 0,97-0,88 (2H, m). APCI-MS m/z: 619 [MH⁺].

Ejemplo 38

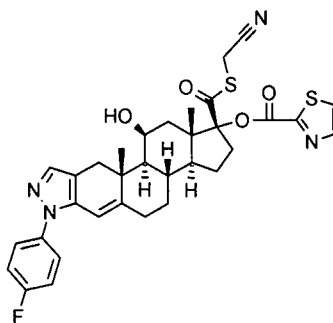
Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 11 y bromofluorometano.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 6,04-5,62 (2H, m), 4,58 (1H, bs), 3,08-2,92 (2H, m), 2,73 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,15 (1H, m), 2,07-1,90 (4H, m), 1,89-1,77 (1H, m); 1,74-1,63 (2H, m), 1,53-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, m), 1,28 (1H, m), 1,20-1,02 (4H, m), 1,00 (3H, s), 0,97-0,89 (2H, m). APCI-MS m/z: 583 [MH⁺].

10

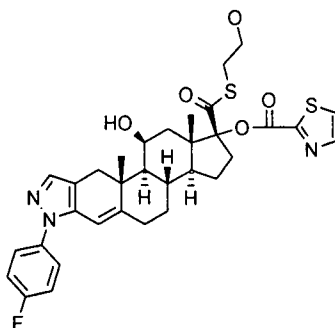
Ejemplo 39



1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 12 y 2-bromoacetronitrilo.

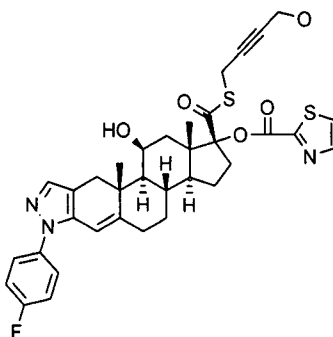
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,66 (1H, bs), 3,82 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB), 3,16-3,01 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,38-2,16 (3H, m), 2,15-2,03 (2H, m), 2,02-1,94 (1H, m), 1,94-20 1,74 (2H, m); 1,62-1,50 (1H, m), 1,42-1,31 (4H, m), 1,24-1,11 (2H, m), 1,09 (3H, s). APCI-MS m/z: 633 [MH⁺].

Ejemplo 40

**1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-
{(2-hidroxi-etil)tio}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradehidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 12 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17
(2H, t), 6,08 (1H, s), 4,65 (1H, bs), 3,78 (2H, m), 3,26-3,01 (4H, m), 2,78 (1H, d), 2,52
(1H, t), 2,42-2,24 (2H, m), 2,24-1,93 (5H, m), 1,93-1,76 (2H, m), 1,62-1,50 (1H, m), 1,46-
10 1,31 (4H, m), 1,26-1,10 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 638 [MH⁺].

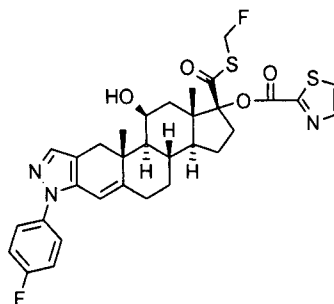
Ejemplo 41

**1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-
1-{(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradehidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 12 y 4-clorobut-2-in-1-ol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,65 (1H, bs), 4,25 (2H, bs), 3,70 (2H, q), 3,17-3,00 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,38-2,25 (2H, m), 2,24-2,11 (2H, m), 2,11-2,03 (1H, m), 2,03-1,92 (2H, m), 1,93-1,74 (2H, m), 1,61-1,47 (1H, m), 1,41-1,28 (5H, m), 1,22-1,11 (1H, m), 1,08 (3H, s). APCI-MS m/z: 662 [MH⁺].

10 **Ejemplo 42**



1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(Fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

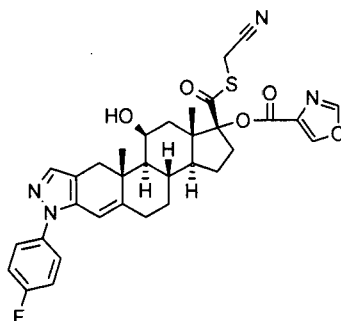
El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 12 y bromofluorometano.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 6,06-5,89 (2H, m), 5,79-5,61 (1H, m), 4,66 (1H, bs), 3,12 (1H, m), 3,05 (1H, d), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,40-2,26 (2H, m), 2,26-2,15 (1H, m), 2,15-2,03 (2H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,93-1,77 (2H, m), 1,60-1,48 (1H, m), 1,39 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,21-1,11 (2H, m), 1,08 (3H, s). APCI-MS m/z: 626 [MH⁺].

20

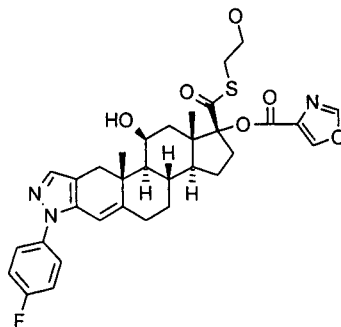
19*

Ejemplo 43

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 13 y 2-bromoacetronitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17
(2H, t), 6,08 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 3,80 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB), 3,14-2,99 (2H, m),
2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,35-2,22 (2H, m), 2,22-2,02 (3H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,92-
10 1,81 (1H, m), 1,81-1,71 (1H, m), 1,60-1,48 (1H, m), 1,36 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,21-1,11
(2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

Ejemplo 44

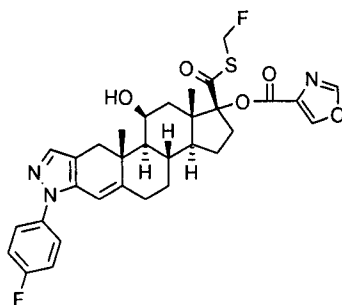
1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxietil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 13 y 2-bromoetanol.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,63 (1H, bs), 3,77 (2H, t), 3,24-3,15 (1H, m), 3,15-2,98 (3H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,34-2,22 (2H, m), 2,18-2,02 (3H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,92-1,71 (3H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,36 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,22-1,08 (2H, m), 1,04 (3H, s). APCI-MS m/z: 622 [MH⁺].

10

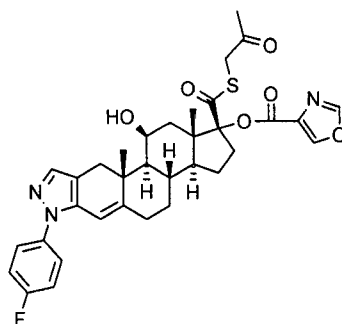
Ejemplo 45



1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 13 y bromofluorometano.

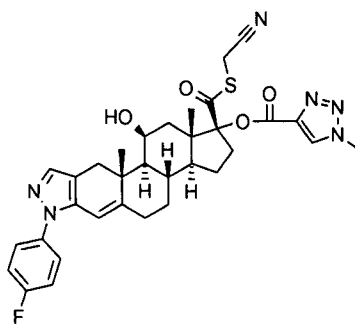
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 6,05-5,62 (2H, m), 4,63 (1H, bs), 3,11 (1H, m), 3,03 (1H, d), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,34-2,25 (2H, m), 2,21-2,03 (3H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,92-1,71 (2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,37 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,22-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 610 [MH⁺].

Ejemplo 46

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(2-oxopropil)tio]carbonil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 13 y 1-cloropropan-2-ona.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 3,82 (1H, d, AB), 3,67 (1H, d, AB), 3,13-2,99 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,34-2,24 (5H, m), 2,22-2,02 (3H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,92-1,70 (2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,36 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,20-1,08 (2H, m), 1,04 (3H, s). APCI-MS m/z: 634 [MH⁺].

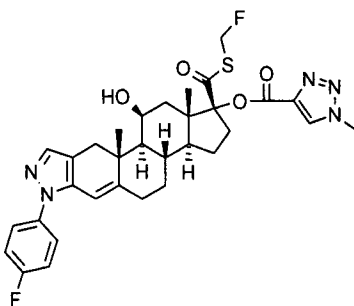
Ejemplo 47

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 14 y 2-bromoacetoniitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,07 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 4,20 (3H, s), 3,78 (1H, d, AB), 3,58 (1H, d, AB), 3,14-2,99 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,40 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,22-2,11 (1H, m), 2,11-2,01 (2H, m), 2,02-1,92 (1H, m), 1,92-1,79 (2H, m), 1,55-1,48 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,20-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 631 [MH⁺].

10 **Ejemplo 48**



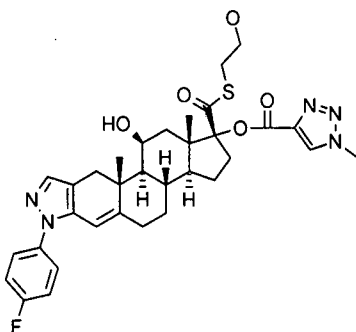
1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 14 y bromofluorometano.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,07 (1H, s), 6,04-5,63 (2H, m), 4,64 (1H, bs), 4,18 (3H, s), 3,11 (1H, m), 3,03 (1H, d), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,42 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,21-2,02 (3H, m), 2,01-1,91 (1H, m), 1,91-1,80 (2H, m), 1,55-1,48 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,22-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 624 [MH⁺].

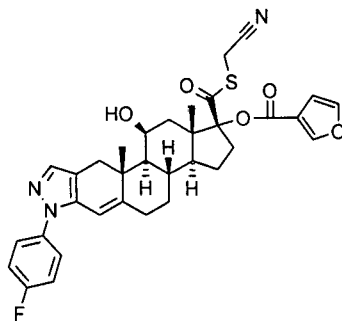
20

Ejemplo 49

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 14 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (1H, d), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,07 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 4,18 (3H, s), 3,77 (2H, q), 3,26-3,15 (1H, m), 3,14-2,99 (3H, m),
10 2,78 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,41 (1H, m), 2,29 (1H, m), 2,18-2,00 (3H, m), 2,00-1,79 (4H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,40 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,20-1,08 (2H, m), 1,04 (3H, s). APCI-MS m/z: 636 [MH⁺].

Ejemplo 50

15

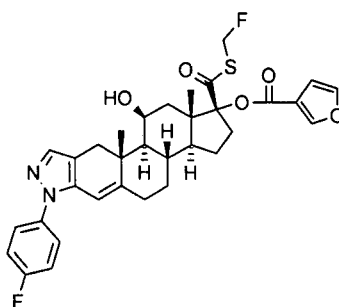
Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil]-

7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 15 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (1H, d), 7,49-7,44 (4H, m), 7,17 (2H, t), 6,73 (1H, d), 6,09 (1H, s), 4,63 (1H, bs), 3,81 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,11-2,99 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,30 (1H, m), 2,21-2,03 (4H, m), 2,01-1,93 (1H, m), 1,92-1,79 (1H, m), 1,77-1,66 (1H, m), 1,55-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,29 (1H, m), 1,20-1,08 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 616 [MH⁺].

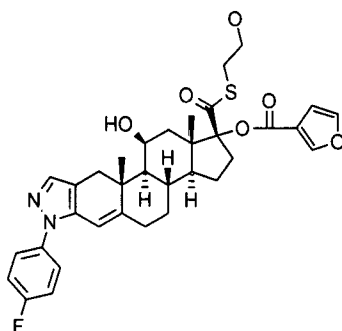
Ejemplo 51



Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 15 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (1H, d), 7,50-7,43 (4H, m), 7,17 (2H, t), 6,74 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,07-5,63 (1H, m), 4,63 (1H, bs), 3,13-3,01 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,30 (1H, m), 2,23-2,04 (4H, m), 2,04-1,91 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,30 (1H, m), 1,20-1,09 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 609 [MH⁺].

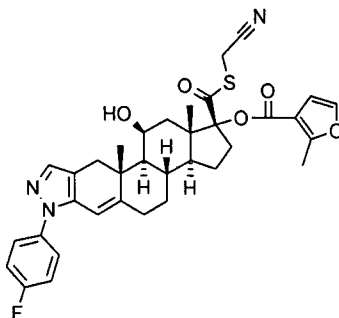
Ejemplo 52

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 15 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (1H, d), 7,50-7,42 (4H, m), 7,17 (2H, t), 6,74 (1H, m), 6,09 (1H, s), 4,63 (1H, bs), 3,78 (2H, m), 3,26-3,16 (1H, m), 3,14-3,00 (3H, m), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,30 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,15-2,03 (3H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,94-1,78 (2H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,55-1,44 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,30 (1H, m), 1,21-1,05 (2H, m), 1,03 (3H, s). APCI-MS m/z: 621 [MH⁺].

10

Ejemplo 53

15

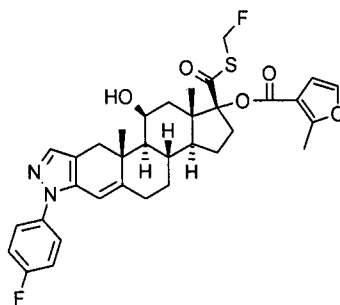
2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 16 y 2-bromoacetnitrilo.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,17 (2H, t), 6,61 (1H, d), 6,09 (1H, s), 4,63 (1H, bs), 3,81 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB), 3,12-3,00 (2H, m), 2,75 (1H, d), 2,58 (3H, s), 2,53 (1H, t), 2,29 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,16-2,04 (3H, m), 2,04-1,93 (1H, m), 1,91-1,79 (1H, m), 1,79-1,68 (1H, m), 1,55-1,46 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,30-1,25 (1H, m), 1,20-1,08 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 630 [MH⁺].

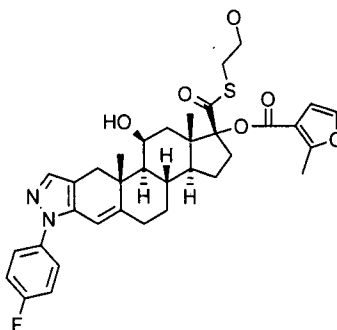
10

Ejemplo 54**2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 16 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,17 (2H, t), 6,62 (1H, d), 6,09 (1H, s), 6,09-5,63 (2H, m), 4,62 (1H, bs), 3,15-3,01 (2H, m), 2,75 (1H, d), 2,58 (3H, s), 2,53 (1H, t), 2,35-2,18 (2H, m), 2,18-2,03 (3H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m), 1,80-1,68 (1H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,20-1,07 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 623 [MH⁺].

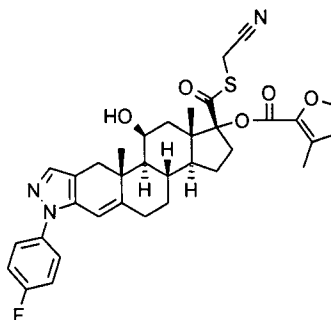
20

Ejemplo 55

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 16 y 2-bromoetanol.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,26 (1H, m), 7,17 (2H, t), 6,62 (1H, d), 6,09 (1H, s), 4,62 (1H, bs), 3,78 (2H, bs), 3,28-3,19 (1H, m), 3,13-3,01 (3H, m), 2,75 (1H, d), 2,58 (3H, s), 2,53 (1H, t), 2,35-2,18 (2H, m), 2,16-1,91 (5H, m), 1,89-1,69 (2H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17-1,05 (2H, m), 1,03 (3H, s).
10 APCI-MS m/z : 635 [MH^+].

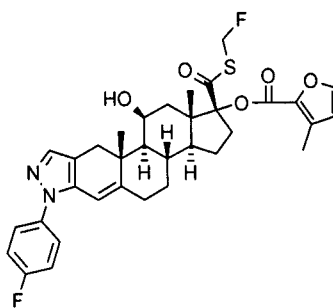
Ejemplo 56

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 17 y 2-bromoacetonitrilo.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,41 (4H, m), 7,17 (2H, t), 6,40 (1H, d), 6,09 (1H, s), 4,63 (1H, bs), 3,82 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB), 3,12-3,00 (2H, m), 2,76 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,37 (3H, s), 2,29 (1H, m), 2,22-1,93 (5H, m), 1,92-1,74 (2H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,32 (1H, m), 1,21-1,08 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 630 [MH⁺].

10 **Ejemplo 57**



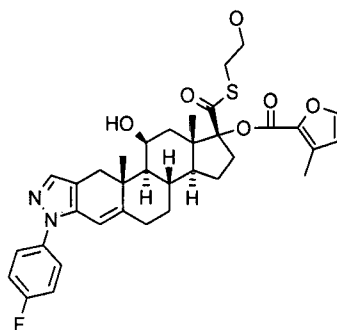
3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 17 y Bromofluorometano.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,41 (4H, m), 7,17 (2H, t), 6,39 (1H, d), 6,08 (1H, s), 6,08-5,62 (2H, m), 4,63 (1H, bs), 3,15-3,01 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,37 (3H, s), 2,37-2,24 (2H, m), 2,18-2,03 (3H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,90-1,78 (2H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,20-1,07 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 623 [MH⁺].

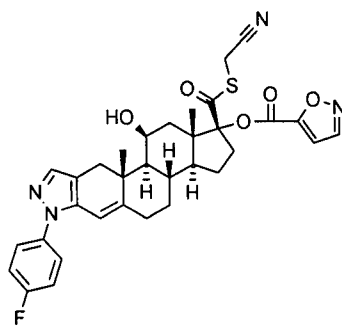
20

Ejemplo 58

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 17 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (4H, m), 7,17 (2H, t), 6,39 (1H, d), 6,09 (1H, s),
4,62 (1H, bs), 3,78 (2H, bs), 3,28-3,19 (1H, m), 3,16-3,01 (3H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H,
t), 2,37 (3H, s), 2,36-2,25 (2H, m), 2,15-1,92 (5H, m), 1,90-1,77 (2H, m), 1,55-1,44 (1H,
10 m), 1,35 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,21-1,10 (2H, m), 1,04 (3H, s). APCI-MS m/z: 635 [MH⁺].

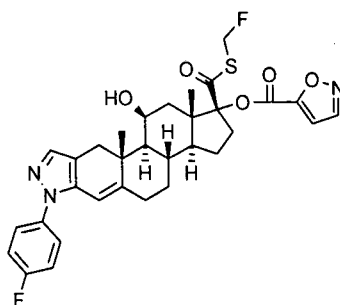
Ejemplo 59

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 18 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (1H, d), 7,52-7,45 (3H, m), 7,18 (2H, t), 7,05 (1H, d),
6,09 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 3,79 (1H, d, AB), 3,61 (1H, d, AB), 3,19-3,00 (2H, m), 2,78
(1H, d), 2,53 (1H, t), 2,30 (1H, m), 2,20-2,01 (3H, m), 2,00-1,92 (1H, m), 1,92-1,84 (1H,
m), 1,84-1,73 (1H, m), 1,65-1,46 (2H, m), 1,40-1,30 (4H, m), 1,22-1,11 (2H, m), 1,09 (3H,
s). APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

10 **Ejemplo 60**

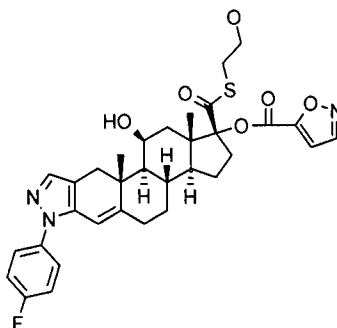


Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)tiolcarbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 18 y bromofluorometano.

15

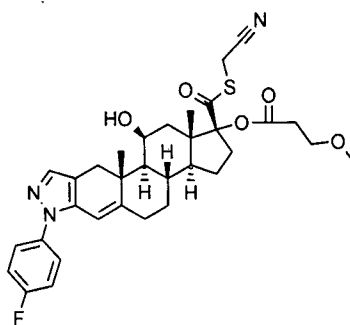
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (1H, d), 7,51-7,44 (3H, m), 7,17 (2H, t), 7,03 (1H, d),
6,09 (1H, s), 6,03-5,65 (2H, m), 4,63 (1H, bs), 3,12 (1H, m), 3,04 (1H, d), 2,77 (1H, d),
2,52 (1H, t), 2,37-2,25 (2H, m), 2,19-2,02 (3H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,93-1,75 (2H, m),
1,59-1,49 (1H, m), 1,36 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,22-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS
20 m/z: 610 [MH⁺].

Ejemplo 61

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[2-(2-hidroxietil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir
5 del Intermediario 18 y 2-bromoetanol.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (1H, d), 7,53-7,46 (3H, m), 7,18 (2H, t), 7,02 (1H, d),
6,09 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 3,79 (2H, t), 3,25-3,01 (4H, m), 2,79 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,32
(1H, m), 2,18-1,93 (4H, m), 1,93-1,73 (2H, m), 1,70-1,46 (3H, m), 1,36 (1H, m), 1,35 (3H,
10 s), 1,23-1,10 (2H, m), 1,05 (3H, s). APCI-MS m/z: 622 [MH⁺].

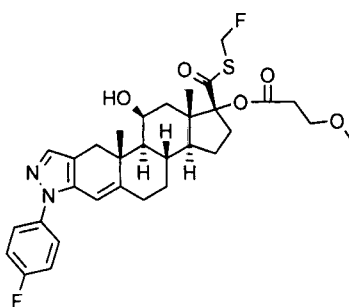
Ejemplo 62

3-Metoxipropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[2-(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 19 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, bs), 4,58 (1H, bs), 3,78 (1H, d, AB), 3,66 (2H, t), 3,58 (1H, d, AB), 3,35 (3H, s), 3,03 (1H, d), 2,97 (1H, m), 2,72 (1H, d), 2,61 (2H, dt), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,11 (1H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,71-1,61 (1H, m), 1,55-1,43 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,26 (1H, m), 1,18-1,04 (2H, m), 1,01 (3H, s). APCI-MS m/z: 608 [MH⁺].

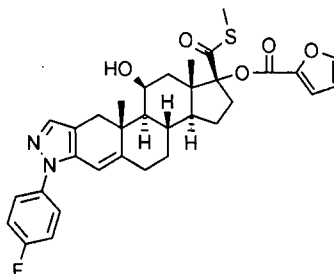
Ejemplo 63



3-Metoxipropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo]

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 19 y bromofluorometano.

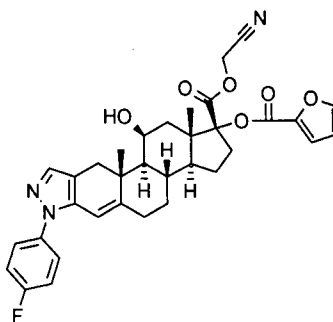
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,17 (2H, t), 6,08 (1H, m), 6,04-5,64 (2H, m), 4,57 (1H, bs), 3,66 (2H, dt), 3,35 (3H, s), 3,06-2,94 (2H, m), 2,72 (1H, d), 2,62 (2H, dt), 2,51 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,14 (1H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,73-1,63 (1H, m), 1,52-1,41 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,27 (1H, d), 1,20-1,04 (2H, m), 1,00 (3H, s). APCI-MS m/z: 601 [MH⁺].

Ejemplo 64

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metiltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 5 y yodometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (1H, bs), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,17 (2H, t), 6,53 (1H, m), 6,08 (1H, m), 4,63 (1H, bs), 3,14-3,02 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,33 (3H, s), 2,28 (2H, m), 2,20-1,93 (4H, m), 1,90-1,70 (2H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,34-1,25 (1H, m), 1,20-1,04 (2H, m), 1,02 (3H, s). APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

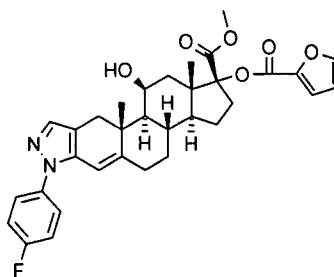
Ejemplo 65

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 9 a partir del Intermediario 20 y 2-bromoacetoniitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (1H, bs), 7,47 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,17 (2H, t), 6,54 (1H, m), 6,09 (1H, m), 4,90 (1H, d, AB), 4,67 (1H, d, AB), 4,61 (1H, bs), 3,09-2,98 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,54 (1H, t), 2,36-2,19 (2H, m), 2,14-1,94 (3H, m), 1,92-1,76 (3H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,34-1,25 (1H, m), 1,23-1,13 (2H, m), 1,11 (3H, s). APCI-MS m/z: 600 [MH⁺].

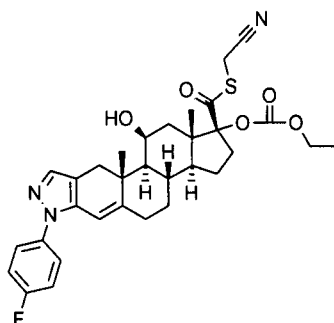
Ejemplo 66



(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-il-carbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de metilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 9 a partir del Intermediario 20 y yodometano.

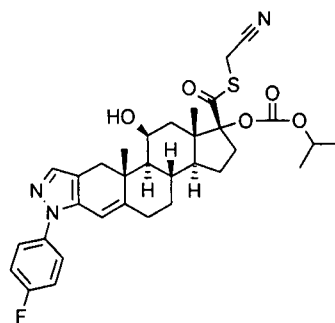
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,20-7,14 (3H, d), 6,52 (1H, m), 6,09 (1H, s), 4,60 (1H, bs), 3,75 (3H, s), 3,11-3,00 (2H, m), 2,79 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,35-2,20 (2H, m), 2,12-1,92 (3H, m), 1,90-1,74 (3H, m), 1,56-1,46 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (1H, m), 1,22-1,08 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 575 [MH⁺].

Ejemplo 67

S-(cianometil) (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(etoxicarbonil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 21 y 2-bromoacetónitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,07 (1H, s), 4,56 (1H, bs), 4,21 (2H, m), 3,78 (1H, d, AB), 3,63 (1H, d, AB), 3,05-2,92 (2H, m), 2,69 (1H, d), 2,50 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,18-2,00 (3H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,91-1,81 (1H, m), 1,77-1,67 (1H, m), 1,56-1,43 (1H, m), 1,33 (3H, t), 1,31 (3H, s), 1,29 (1H, m), 1,19-1,09 (2H, m), 1,01 (3H, s). APCI-MS m/z: 594 [MH⁺].

Ejemplo 68

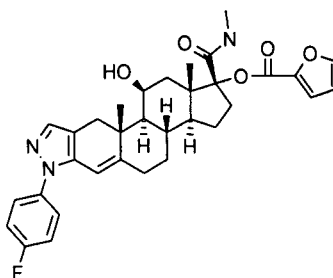
S-(cianometil) (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metiletoxi)carbonil]oxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotiato

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 22 y 2-bromoacetoni-

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,07 (1H, s), 4,87 (1H, m), 4,55 (1H, bs), 3,78 (1H, d, AB), 3,63 (1H, d, AB), 3,03-2,92 (2H, m), 2,68 (1H, d), 2,50 (1H, t), 2,28 (1H, d), 2,14 (1H, m), 2,09-1,91 (4H, m), 1,91-1,81 (1H, m), 1,79-1,67 (1H, m), 1,56-1,43 (1H, m), 1,33-1,30 (9H, 3s), 1,29 (1H, m), 1,19-1,09 (2H, m), 1,00 (3H, s). APCI-MS m/z: 608 [MH⁺].

10

Ejemplo 69



Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(metilcarbamoil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

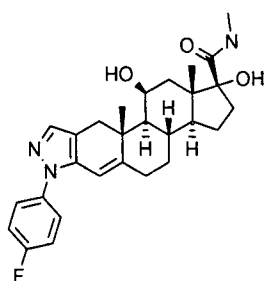
En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió el compuesto que se obtuvo en el
15 Ejemplo 7 (0,13 g, 0,21 mmol) en acetonitrilo (2,5 mL) para proporcionar una solución amarilla. Se agregó 33% de metanamina (2,5 ml, 18,59 mmol) en etanol y la solución que se obtuvo se dejó en reposo en un recipiente sellado a temperatura ambiente, mientras se observaba la reacción mediante LC-MS. Después de aproximadamente 3 horas, la reacción se completó y todo el material de partida se consumió para proporcionar dos productos
20 principales (P1 y P2). Los extractos volátiles se eliminaron cuidadosamente al vacío lo que dejó una película amarilla seca. El material se purificó en HPLC preparativo lo que aisló los dos productos que se secaron al aire para proporcionar 13mg de P1 y 10mg de P2 como sólido blancos. P1 se describe como Ejemplo 69 y P2 como Ejemplo 70.

201

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (1H, s), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,20-7,14 (3H, m), 6,53 (1H, m), 6,09 (1H, s), 5,56 (1H, m), 4,61 (1H, bs), 3,11 (1H, m), 3,05 (1H, d), 2,85 (3H, d), 2,79 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,23 (1H, m), 2,14-1,95 (3H, m), 1,88-1,71 (3H, m), 1,55-1,45 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (1H, m), 1,19-1,09 (2H, m), 1,07 (3H, s).

5 APCI-MS m/z: 574 [MH⁺].

Ejemplo 70



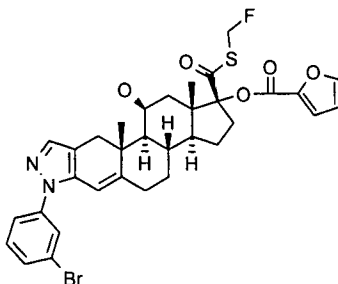
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-N,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxamida

10 El compuesto se obtuvo como P2 en el Ejemplo 69.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,16 (2H, t), 6,38 (1H, bs), 6,07 (1H, s), 4,51 (1H, bs), 3,01 (1H, d), 2,87 (3H, d), 2,80 (1H, m), 2,70 (1H, d), 2,51 (1H, t), 2,28 (1H, d), 2,21 (1H, s), 2,05-1,93 (3H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 1,77-1,69 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,57-1,45 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,24 (1H, m), 1,16-1,05 (2H, m), 1,05 (3H, s).

15 APCI-MS m/z: 480 [MH⁺].

Ejemplo 71



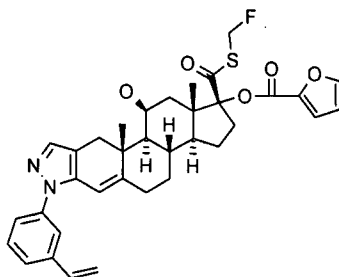
**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-bromofenil)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 23 y bromofluorometano.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (1H, t), 7,63 (1H, m), 7,50-7,43 (3H, m), 7,34 (1H, t), 7,24 (1H, d), 6,55 (1H, m), 6,15 (1H, bs), 6,07-5,60 (1H, m), 4,63 (1H, bs), 3,15-3,00 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,54 (1H, t), 2,39-2,23 (2H, m), 2,19-2,04 (3H, m), 2,04-1,93 (1H, m), 1,92-1,71 (2H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,34-1,25 (1H, m), 1,22-1,10 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 669 y 671 [MH⁺].

10

Ejemplo 72



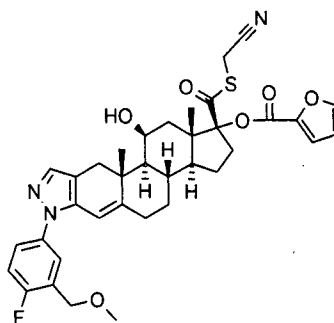
**Furan-2-carboxilato de (1R,10aR,11S,12aS)-7-(3-Eluegoilfenil)-1-{[(fluorometil)tio]carbonil}-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

En un recipiente para microondas de 5 ml se agregó el producto que se obtuvo en el
15 Ejemplo 71 (0,025 g, 0,04 mmol) y vinitributilstannano (0,023 mL, 0,08 mmol) en DME (4 mL) para proporcionar una solución incolora. La solución se degasificó con nitrógeno. Se agregó bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (0,01 g, 0,02 mmol) y la mezcla que se obtuvo se degasificó nuevamente y se selló con una tapa adecuada. La mezcla se calentó en un microondas Biotage a 120°C durante 10 minutos y se permitió enfriar. El solvente se
20 eliminó al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice (Heptano:EtOAc = 3:1) para obtener 20 mg de un sólido blanco que se purificó adicionalmente en una columna HPLC

preparativa (acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 11 mg (48%) de un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,45-7,34 (3H, m), 7,24 (1H, d), 6,77 (1H, m), 6,55 (1H, bs), 6,16 (1H, bs), 6,07-5,90 (1H, m), 5,83 (1H, d), 5,78-5,60 (1H, m), 5,33 (1H, d), 4,64 (1H, bs), 3,15-3,00 (2H, m), 2,79 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,36-2,23 (2H, m), 2,21-2,04 (3H, m), 2,04-1,93 (1H, m), 1,93-1,72 (2H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (1H, m), 1,22-1,10 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

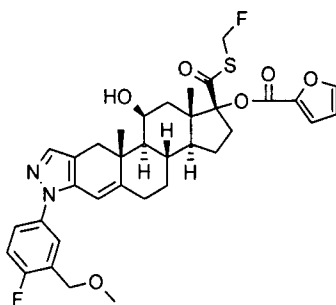
Ejemplo 73



Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 29 y 2-bromoacetonitrilo.

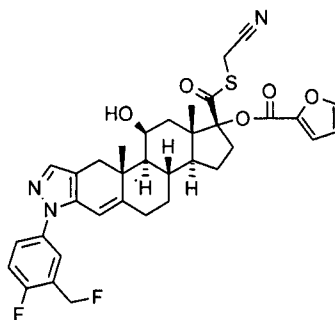
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,42-7,37 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, t), 6,56 (1H, m), 6,09 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 4,58 (2H, s), 3,82 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,45 (3H, s), 3,12-3,00 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,34-2,21 (2H, m), 2,20-2,02 (3H, m), 2,02-1,93 (1H, m), 1,93-1,81 (1H, m), 1,81-1,70 (1H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,20-1,09 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 660 [MH⁺].

Ejemplo 74

**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5
.7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo**

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 29 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,58 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,42-7,37 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, t), 6,55 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,07-5,60 (2H, m), 4,64 (1H, bs),
10 4,58 (2H, s), 3,45 (3H, s), 3,14-3,00 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,34-2,24 (2H, m), 2,20-2,04 (3H, m), 2,04-1,92 (1H, m), 1,92-1,72 (2H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,20-1,09 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 653 [MH⁺].

Ejemplo 75

15

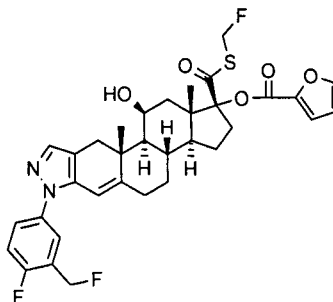
Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)tio]carbonil}-

7-[4-fluoro-3-(fluorometil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 31 y 2-bromoacetronitrilo.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,51-7,43 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,56 (1H, m), 6,09 (1H, s), 5,59 (1H, s), 5,47 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 3,82 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,12-3,00 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,34-2,22 (2H, m), 2,20-2,04 (3H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,92-1,81 (1H, m), 1,81-1,71 (1H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,21-1,10 (2H, m), 1,08 (3H, s). APCI-MS m/z: 648
10 [MH⁺].

Ejemplo 76



Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(fluorometil)fenil]-1-((fluorometil)tio)carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

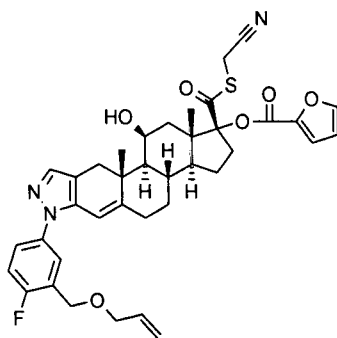
- 15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 31 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,51-7,44 (2H, m), 7,24 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,56 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,07-5,60 (2H, m), 5,58 (1H, s), 5,46 (1H, s), 4,63

206

(1H, bs), 3,14-3,01 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,35-2,25 (2H, m), 2,20-2,04 (3H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,92-1,71 (2H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,21-1,10 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 641 [MH⁺].

5 **Ejemplo 77**



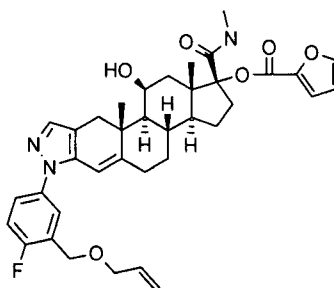
Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-1-ilo)metil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 1 a partir del Intermediario 33 y 2-bromoacetonitrilo.

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,60 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,43-7,36 (1H, m), 7,25 (1H, d), 7,15 (1H, t), 6,56 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,02-5,91 (1H, m), 5,34 (1H, m), 5,23 (1H, m), 4,64 (3H, bs), 4,10 (2H, d), 3,82 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,11-3,00 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,36-2,21 (2H, m), 2,20-2,02 (3H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,92-1,71 (2H, m), 1,56-1,47 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33-1,24 (1H, m), 1,21-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 686 [MH⁺].

15

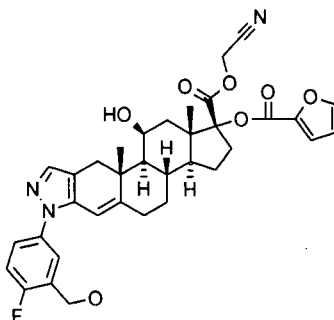
Ejemplo 78

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-1-iloxi)metil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(metilcarbamoil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

En un recipiente de fondo redondo de 100 mL se disolvió el producto que se obtuvo en el
5 Ejemplo 77 (75mg, 0,11 mmol) en acetonitrilo (2,5 mL) para proporcionar una solución amarilla. Se agregó 33% de metanamina (2,5 mL, 20,19 mmol) en etanol. La mezcla se agitó en un recipiente cerrado durante 3 horas, mientras se observaba la reacción mediante LC-MS. Cuando casi todo el material de partida se había consumido. Los extractos volátiles se eliminaron al vacío. La mezcla bruta se purificó en HPLC preparativa
10 (acetonitrilo / agua) y 15 mg (25%) se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco después de secar las fracciones puras al aire.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63-7,58 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,42-7,36 (1H, m), 7,19 (1H, d), 7,14 (1H, t), 6,53 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,02-5,90 (1H, m), 5,56 (1H, m), 5,34
15 (1H, m), 5,23 (1H, m), 4,64 (2H, bs), 4,61 (1H, bs), 4,10 (2H, d), 3,16-3,00 (2H, m), 2,85 (3H, d), 2,79 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,34-2,19 (2H, m), 2,16-1,94 (3H, m), 1,89-1,71 (3H, m), 1,54-1,44 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,33 (1H, m), 1,21-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 644 [MH⁺].

208

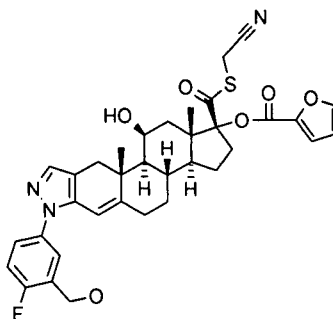
Ejemplo 79

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-

5 **1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,**
10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de
cianometilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 9 a partir del
10 Intermediario 35 y 2-bromoacetónitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,59 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,42-7,36 (1H, m), 7,21
(1H, d), 7,16 (1H, t), 6,54 (1H, m), 6,10 (1H, s), 4,90 (1H, d, AB), 4,83 (2H, d), 4,67 (1H,
d, AB), 4,61 (1H, bs), 3,09-2,98 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,36-2,19 (2H, m),
15 2,14-1,95 (3H, m), 1,90 (1H, t), 1,89-1,76 (3H, m), 1,60-1,50 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,33
(1H, m), 1,22-1,13 (2H, m), 1,11 (3H, s). APCI-MS m/z: 630 [MH⁺].

Ejemplo 80

20

**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

5

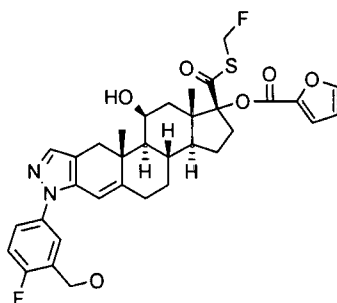
En un recipiente de fondo redondo de 50 mL se disolvió el Intermediario 37 (0,136 g, 0,19 mmol) en DMF (3 mL) para proporcionar una solución anaranjada. Se agregaron hidrógenocarbonato de sodio (0,076 mg, 1,94 mmol) y 2-bromoacetonitrilo (0,032 mL, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó en un recipiente sellado durante 30 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con otra porción de EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 veces 15 ml) y salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del solvente proporcionó 116 mg del producto en bruto como un semisólido anaranjado que se volvió a disolver en acetonitrilo (2,5 mL) y se agregó metilamina (33% in EtOH, 2,5ml, 20,19 mmol). La mezcla se dejó en reposo en un recipiente sellado a 20°C, se observó el progreso de la reacción mediante LC-MS. Después de 30 minutos todo material de partida se había consumido y el solvente se eliminó cuidadosamente al vacío. El material que se obtuvo se purificó en HPLC preparativa (acetonitrilo / agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 19 mg (19 %) del producto deseado como un sólido blanco.

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (1H, s), 7,64-7,59 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,42-7,36 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,16 (1H, t), 6,56 (1H, m), 6,09 (1H, s), 4,83 (2H, s), 4,64 (1H, bs), 3,82 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,11-3,01 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,35-2,22 (2H, m), 2,21-2,03 (3H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,93-1,70 (3H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (1H, m), 1,20-1,09 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 646 [MH⁺].

25

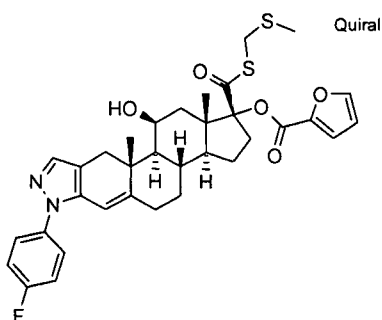
210

Ejemplo 81

**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-
5 {[(fluorometil)tio]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó de manera análoga al Ejemplo 80 a partir del Intermediario 37.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,16 (1H, t), 6,55 (1H, m), 6,09 (1H, s), 6,06-5,62 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,64 (1H, bs), 3,13-3,01 (2H, m), 2,78 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,35-2,25 (2H, m), 2,19-2,04 (3H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,93-1,73 (3H, m), 1,58-1,48 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (1H, m), 1,18-1,09 (2H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 639 [MH⁺].

Ejemplo 82

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(metilsulfanil)metil]sulfanil}carbonil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

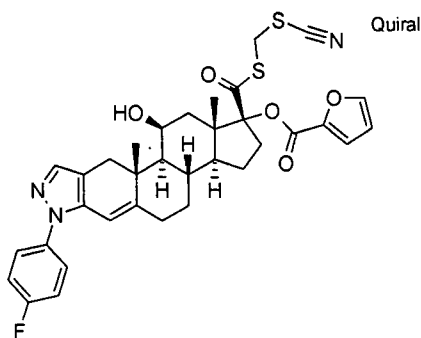
5

El Intermediario 5 (30 mg, 50 μ mol) se disolvió en diclorometano (2 ml) para proporcionar una solución amarilla. Después se agregó trietilamina (100 μ l), seguido de (clorometil)(metil)mercaptano (15 mg, 13 μ l, 150 μ mol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, los solventes se eliminaron bajo presión reducida y el
10 producto se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua) para proporcionar 14 mg (42 %) del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 6,55 (dd, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,11 (d, 1H), 3,08 (dq, 1H),
15 2,81 (d, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,20 - 1,96 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (dd, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,04 (s, 1H). APCI-MS m/z: 637 [MH^+].

Ejemplo 83

20



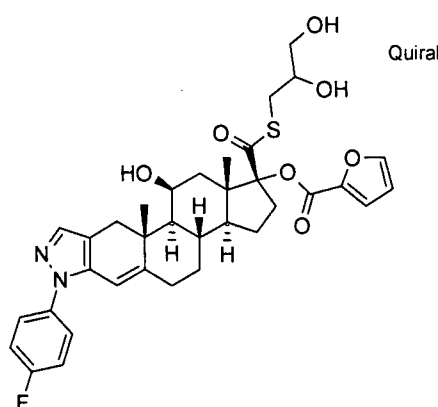
Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(tiocianatometil)sulfanil]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

25

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y cloro(tiocianato)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,79 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,36 - 1,95 (m, 7H), 1,91 - 1,71 (m, 3H), 1,59 - 1,42 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,21 - 1,02 (m, 1H), 1,07 (s, 3H). APCI-MS m/z: 648 [MH⁺].

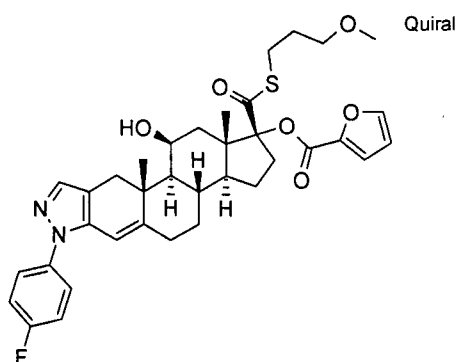
Ejemplo 84



Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(2,3-dihidroxiopropil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 3-bromopropano-1,2-diol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

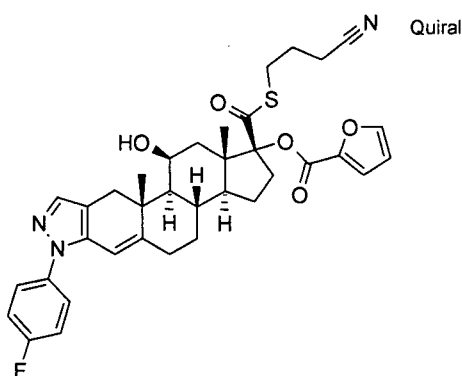
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,22 - 2,95 (m, 5H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,34 - 1,92 (m, 9H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (d, 1H), 1,13 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (m, 1H). APCI-MS m/z: 651 [MH⁺].

Ejemplo 85

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[3-(3-metoxipropil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 1-bromo-3-metoxipropano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,14 - 2,90 (m, 4H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,17 - 1,94 (m, 5H), 1,90 - 1,70 (m, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (s, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,13 (mu, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (m, 1H). APCI-MS m/z : 649 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 86

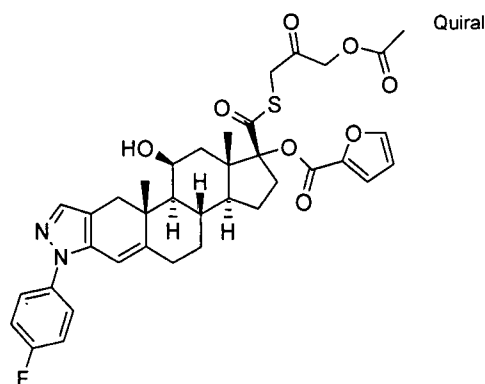
**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-((3-
cianopropil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
5 f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 4-bromobutironitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (dt, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,16 - 2,91 (m, 4H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,14 - 1,91 (m, 6H), 1,88 - 1,60 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (m, 1H). APCI-MS m/z: 644 [MH⁺].

15

Ejemplo 87

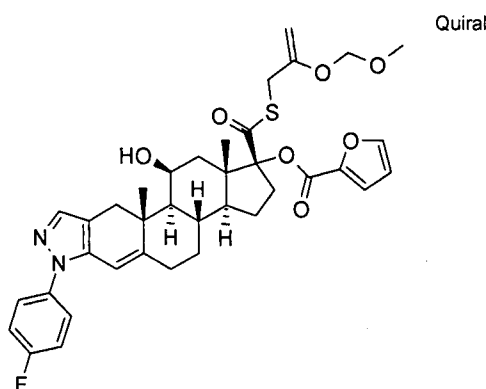


20 **Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-((3-(Acetiloxi)-2-
oxopropil)sulfanil}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
25 f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y acetato de 3-cloro-2-oxopropilo conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,63 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 - 1,93 (m, 4H), 1,88 - 1,70 (m, 4H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (m, 1H). APCI-MS m/z: 691 [MH⁺].

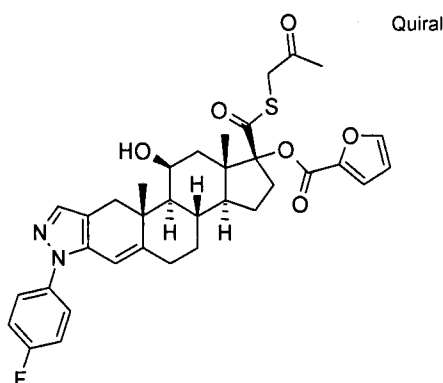
Ejemplo 88



Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-({[2-(metoximetoxi)prop-2-en-1-il]sulfanil}carbonil)-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 3-cloro-2-(metoximatoxi)prop-1-eno de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

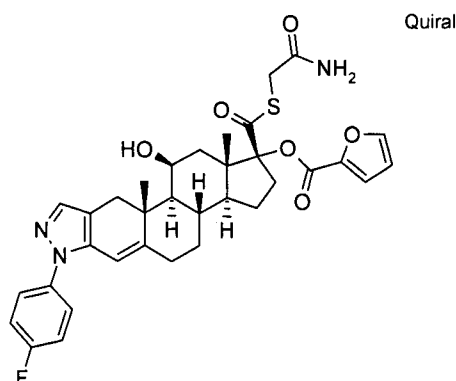
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 6,53 (dd, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,93 (q, 2H), 4,61 (br.s, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,20 - 1,93 (m, 4H), 1,89 (s, 1H), 1,87 - 1,68 (m, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,33 - 1,03 (m, 3H), 1,02 (s, 3H). APCI-MS m/z: 677 [MH⁺].

Ejemplo 89

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(2-oxopropil)sulfanil]carbonil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 1-cloropropan-2-ona de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

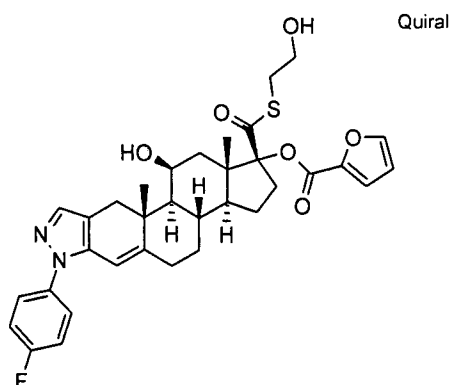
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (t, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,54 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20 - 1,94 (m, 5H), 1,88 - 1,71 (m, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,27 - 0,98 (m, 3H), 1,03 (s, 3H). APCI-MS m/z : 633 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 90

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[2-Amino-2-oxoetil)sulfanyl]carbonyl]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 2-bromoacetamida de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

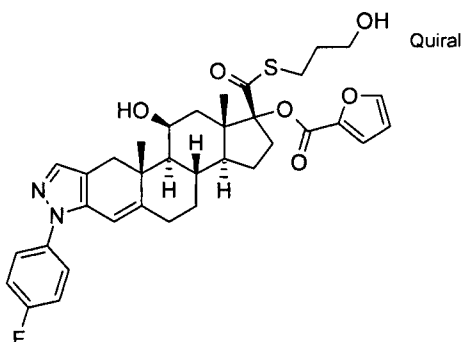
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,34 (br.s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,35 (br.s, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,05 (d, 2H), 2,78 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,16 - 1,39 (m, 10H), 1,35 (s, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (m, 1H). APCI-MS m/z: 634 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 91

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-
hidroxi-1-{[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 2-bromoetanol de conformidad con
el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (t, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (dd, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 4H), 2,78 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 2,17 - 1,72 (m, 10H), 1,47 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (m, 1H). APCI-MS m/z : 621 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 92

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(3-hidroxiopropil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

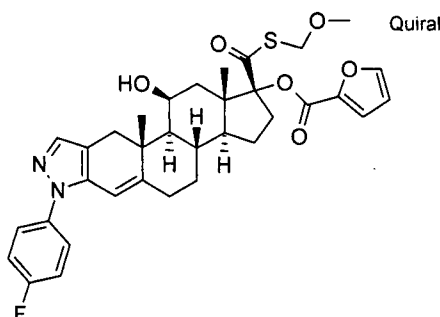
5

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y 3-bromopropan-1-ol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (dd, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,15 - 2,96 (m, 4H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,34 - 1,70 (m, 10H), 1,46 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (m, 1H). APCI-MS m/z: 635 [MH⁺].

10

Ejemplo 93



15

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(metoximetil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

20

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y bromo(metoxi)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

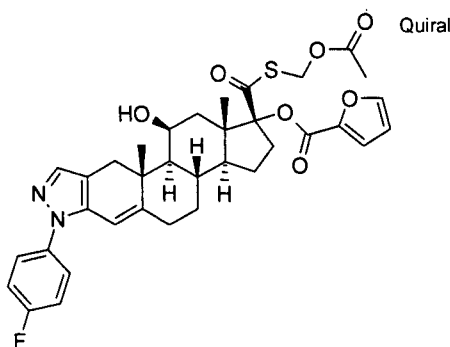
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (q, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,21 (dt, 1H), 7,17 (t, 2H), 6,54 (dt, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,09

25

220

(m, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,19 - 1,70 (m, 8H), 1,48 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,02 (m, 1H). APCI-MS m/z: 621 [MH⁺].

5 **Ejemplo 94**



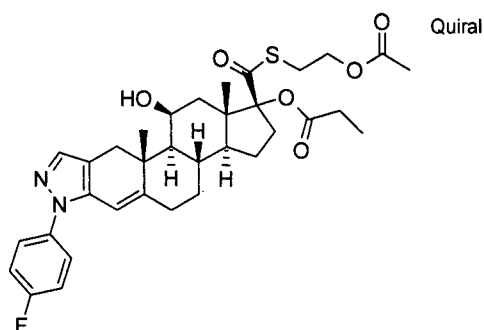
Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

({[(acetiloxi)metil]sulfanil}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
10 **1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-**
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 5 y bromomacetato de etilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (q, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,21 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,48 (q, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,17 - 1,94 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,41 (m, 5H), 1,34 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (m, 1H). APCI-MS m/z:
20 649 [MH⁺].

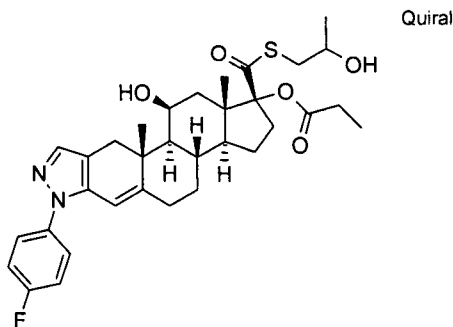
221

Ejemplo 95**Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-([2-**

5 **(acetiloxi)etil]sulfanil}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 7 y 2-bromoacetato de etilo de
10 conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,26 - 2,93 (m, 4H), 2,73 (d, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,45 - 2,26 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,84 - 1,37 (m, 8H), 1,33 (s, 3H),
15 1,27 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (m, 1H). APCI-MS m/z: 625 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 96

20

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxiopropil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

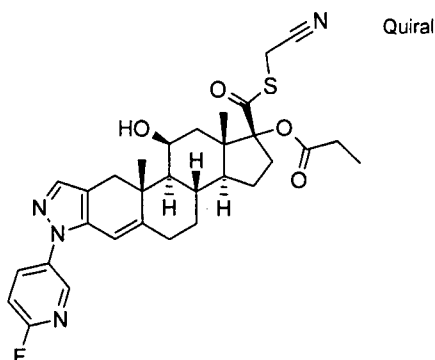
5

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 7 y racémico 2-metiloxirano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,57 - 2,26 (m, 4H), 2,14 (dd, 2H), 2,08 - 1,38 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (m, 4H), 1,16 (t, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 2H), 0,97 (s, 3H), 0,96 (m, 1H). APCI-MS m/z: 597 [MH⁺].

10

Ejemplo 97



15

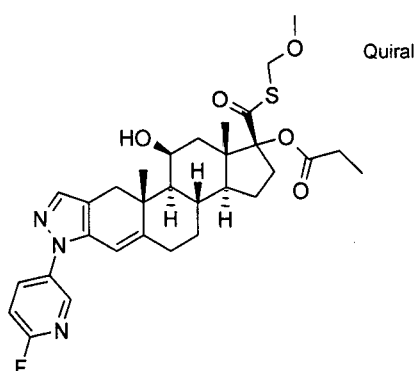
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

20

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 43 y 2-bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,85 (br.s, 2H), 4,57 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,98 (ddd, 1H), 2,74 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,39 (qd, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,13 (dd, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (dd, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (m, 1H). APCI-MS m/z: 579 [MH⁺].

Ejemplo 98

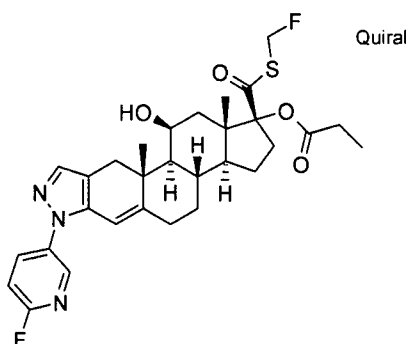


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-{{(metoximetil)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 43 y bromo(metoxi)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 8,04 (td, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,07 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,44 - 2,29 (m, 3H), 2,20 - 1,92 (m, 5H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,20 - 1,10 (m, 4H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (m, 1H). APCI-MS m/z: 584 [MH⁺].

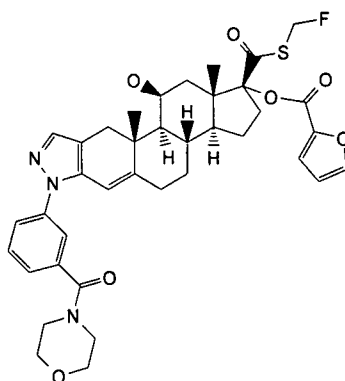
224

Ejemplo 99

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-
7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 43 y bromofluorometano de
conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,83 (qd, 2H), 4,56 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,74 (d, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,39 (qd, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,11 - 1,92 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,28 (dd, 1H), 1,16 (t, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (m, 1H). APCI-MS m/z: 572 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 100

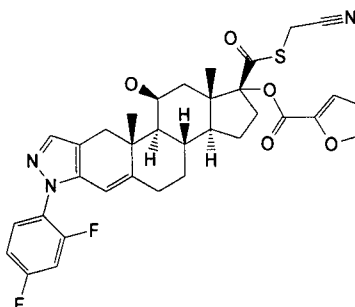
**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[[(fluorometil)tio]carbonil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-
ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
5 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 49 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (1H, s); 7,59-7,52 (3H, m); 7,49 (1H, m); 7,39 (1H, d); 7,24 (1H, d); 6,55 (1H, m); 6,13 (1H, s); 6,05-5,61 (2H, m); 4,63 (1H, m); 3,78-3,50 (4H, m); 3,11-3,03 (2H, m); 2,77 (1H, d); 2,53 (1H, t); 2,32-2,25 (2H, m); 2,16-2,05 (3H, m); 2,01-1,94 (2H, m); 1,86-1,73 (2H, m); 1,55-1,48 (1H, m); 1,37-1,31 (4H, m); 1,17-1,12 (1H, m); 1,05 (3H, s). APCI-MS m/z: 704 [MH⁺].

15

Ejemplo 101



**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
20 [[(cianometil)tio]carbonil]-7-(2,4-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

25 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 54 y bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

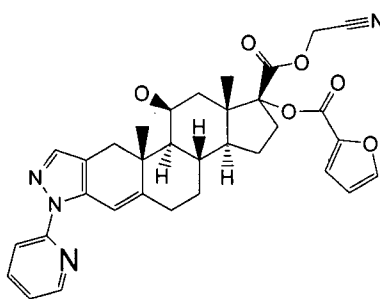
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de etilo

- 5 A una solución de Intermediario 68 (70 mg, 0,17 mmol) en etanol (3 ml) y agua (1 ml) se agregaron hidrocloreto de 4-fluorofenilhidrazina (33 mg, 0,2 mmol) y acetato de potasio (33,4 mg, 0,34 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. El producto en bruto se purificó utilizando una columna HPLC Kromasil[®] (CH₃CN / agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire, para proporcionar 20 mg del
- 10 compuesto deseado.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,45 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,16 (1H, t), 6,07 (1H, s), 4,55 - 4,53 (1H, m), 4,28 - 4,23 (2H, m), 3,73 (1H, m), 2,99 (1H, d), 2,74 - 2,66 (2H, m), 2,50 (1H, t), 2,29 (1H, d), 2,02 - 1,93 (2H, m), 1,90 - 1,82 (2H, m), 1,76 - 1,68 (2H, m),

15 1,66 (1H, d), 1,62 (1H, d), 1,48 - 1,39 (2H, m), 1,34 (3H, d), 1,32 (3H, s), 1,27 - 1,23 (2H, m), 1,18 - 1,06 (2H, m), 1,02 (3H, s). APCI-MS m/z: 495 [MH⁺].

Ejemplo 105

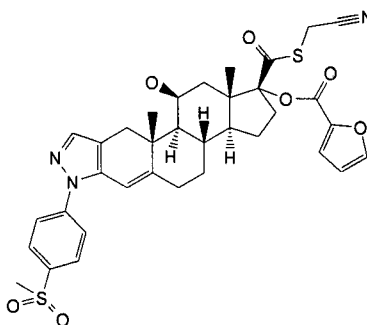


- 20 **(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo**

- El compuesto se preparó a partir del Intermediario 72 y bromoacetoniitrilo de conformidad
- 25 con el procedimiento del Ejemplo 9.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (1H,d); 7,91 (1H, d); 7,80 (1H, m); 7,61 (1H, s); 7,47 (1H, s); 7,22- 7,15 (2H, m); 6,54 (1H, m); 4,89 (1H, d); 4,67 (1H, d); 4,61-4,60 (1H, m); 3,10-3,00 (2H, m); 2,78 (1H, d); 2,61-2,53 (1H, m); 2,44 (1H, d); 2,38-2,20 (1H, m); 2,10-1,96 (3H, m); 1,91-1,73 (3H, m); 1,60-1,47 (1H, m); 1,44 (3H,s); 1,37 –1,3(4H, m); 1,27 (2H, s); 1,20-1,15 (2H, m); 1,11 (3H, s). APCI-MS m/z: 583 [MH⁺].

Ejemplo 106

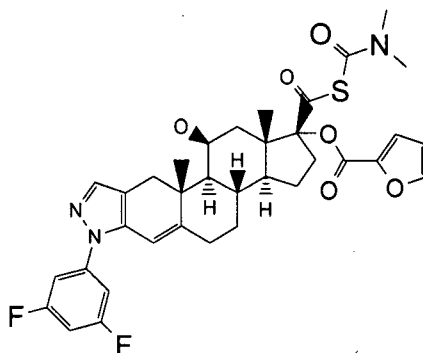


Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 75 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

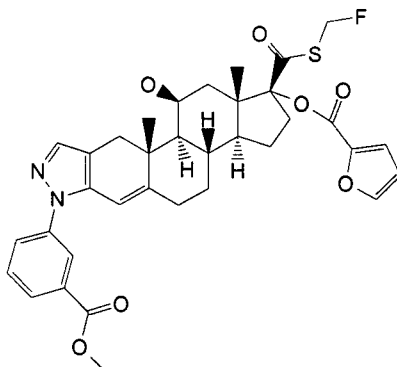
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (2H,d); 7,72 (2H, d); 7,63 (2H, d); 7,24 (1H, m); 6,56 (1H, m); 6,15 (1H, s); 4,64 (1H, m); 3,82 (1H, d); 3,55(1H, d); 3,12 (3H, s); 3,08-3,03 (2H, m); 2,79 (1H, d); 2,61-2,53 (1H, m); 2,37-2,25 (2H, m); 2,20-1,99 (5H, m); 1,91-1,73 (2H, m); 1,60-1,47 (1H, m); 1,37 (3H, s); 1,34 (2H, m); 1,20-1,17 (1H, m); 1,08 (3H, s). APCI-MS m/z: 676 [MH⁺].

Ejemplo 107

**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-difluorofenil)-1-
{[(dimetilcarbamoil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 76 de conformidad con el
procedimiento del Intermediario 74.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (1H, s); 7,54 (1H, s); 7,24 (1H, d); 7,08 (2H, d); 6,82
(1H, t); 6,57 (1H, s); 6,15 (1H, s); 4,61 (1H, s); 3,13 (3H, s); 3,10 (3H, s); 3,07 (2H, d);
3,02-2,98 (2H, m); 2,76 (2H, d); 2,60-2,51 (1H, t); 2,34 (1H, d); 2,20 (2H, d); 2,02-1,97
(2H, m); 1,87-1,80 (2H, m); 1,77-1,69 (1H, m); 1,55-1,47 (2H, m); 1,35 (3H, s); 1,32-
1,27 (3H, m); 1,16-1,11 (4H, m). APCI-MS m/z: 666 [MH⁺].

Ejemplo 108

**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[[(Fluorometil)sulfanil]carbonil]-11-hidroxi-7-[3-(metoxicarbonil)fenil]-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

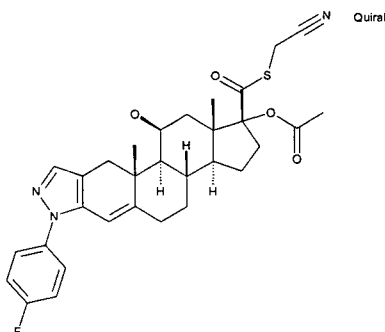
5

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 82 y bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,73 (1H, d); 7,63 (1H, s); 7,56 (1H, m); 7,48 (1H, m); 7,24 (1H, d); 6,56-6,54 (1H, m); 6,16 (1H, s); 6,06-5,61 (2H, m); 4,62 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,49 (1H, s); 3,12-3,03 (2H, m); 2,79 (1H, d); 2,56-2,49 (1H, t); 2,33-2,25 (2H, m); 2,18-2,05 (3H, m); 2,01-1,95 (2H, m); 1,88-1,74 (2H, m); 1,55-1,45 (1H, m); 1,36-1,31 (4H, m); 1,27-1,12 (2H, m); 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 649 [MH⁺].

15

Ejemplo 109



**Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-
fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

20

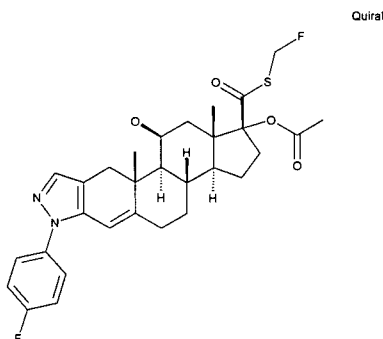
El Intermediario 83 (0,094 g, 0,18 mmol) se disolvió en DMF (3 ml), se agregó hidrógeno carbonato de sodio (0,105 g, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se agregó 2-bromoacetnitrilo (0,024 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. y se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 veces 15 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación del solvente bajo presión reducida, el producto en bruto se purificó en una columna HPLC

25

preparativa (CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 40 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (s, 4H), 1,89 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,93 (s, 3H). APCI-MS m/z: 564 [MH⁺].

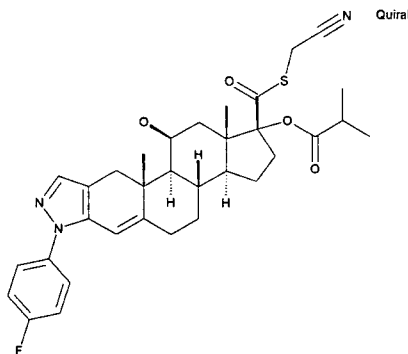
Ejemplo 110



Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 83 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 109.

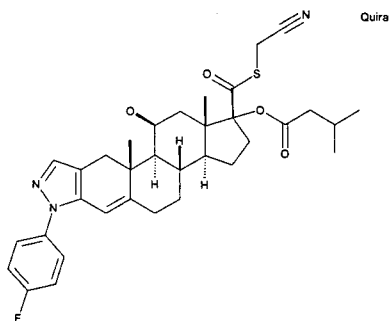
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (t, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (s, 4H), 1,89 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,14 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,93 (s, 3H). APCI-MS m/z: 557 [MH⁺].

Ejemplo 111

**2-Metilpropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 84 y 2-bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (m 1H), 2,29 (m 1H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m 1H), 1,69 (m 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

Ejemplo 112

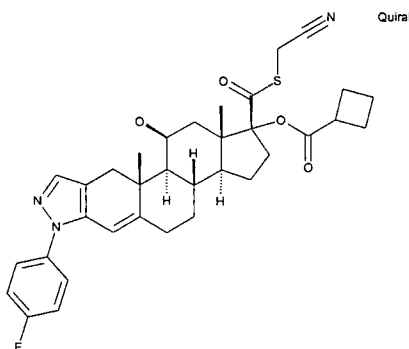
**3-Metilbutanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-**

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 85 y 2-bromoacetoni-
trilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,14 (s, 1H),
4,60 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m,
1H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (s, 3H),
1,12 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,92 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 0,90 (s, 3H). APCI-MS m/z: 606
[MH⁺].

Ejemplo 113



**Ciclobutanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

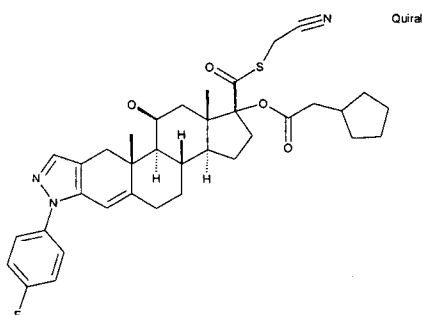
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 86 y 2-bromoacetoni-
trilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,00 (d, 1H), 4,56
(d, 1H), 3,80 (d, 3H), 3,57 (d, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 3,09 (1,1H),

235

2,56 (t, 1H), 2,39 - 1,78 (m, 7H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 1,56 - 1,43 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,30 - 1,08 (m, 2H), 1,04 (s, 3H). APCI-MS m/z: 604 [MH⁺].

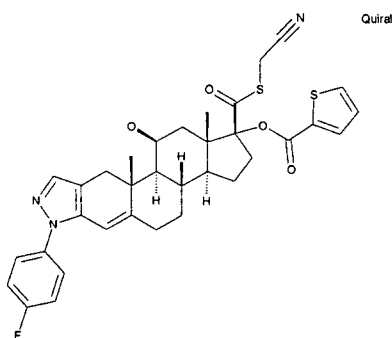
Ejemplo 114



**Ciclopentilacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 87 y 2-bromoacetonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109, APCI-MS m/z: 632 [MH⁺].

Ejemplo 115

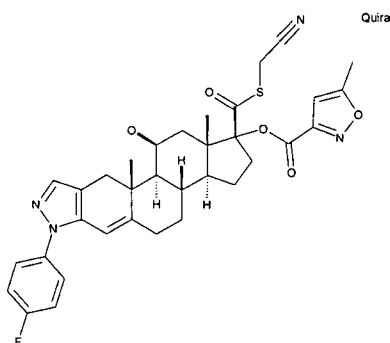


**Tiofeno-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 88 y 2-bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

APCI-MS m/z: 632 [MH⁺].

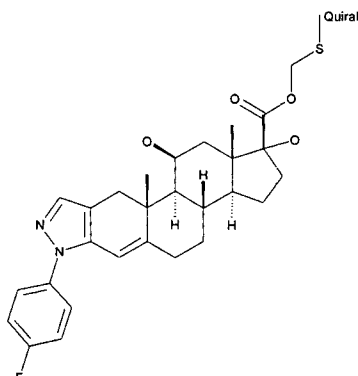
5 **Ejemplo 116**



**5-Metilisoxazol-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 89 y 2-bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

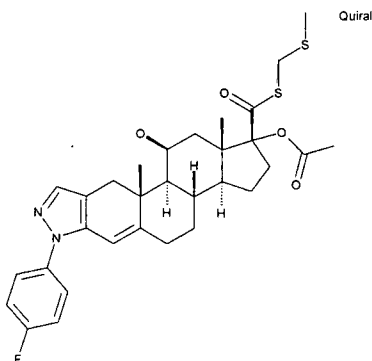
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,00 (d, 2H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,48, (s, 3H), 2,41 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (s, 4H), 1,89 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 631 [MH⁺].

Ejemplo 117

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo

El Intermediario 1 (0,2 g, 0,43 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se agregó trietilamina (0,178 ml, 1,29 mmol) seguido de (clorometil) (metil)sulfano (0,106 ml, 1,29 mmol). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla se disolvió en EtOAc (15 ml), se lavó con HCl 1N (15 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la eliminación del solvente bajo presión reducida, la mezcla se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 41 mg del compuesto del título.

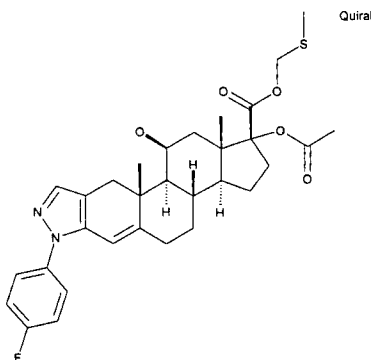
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,25 (dd, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,71 (m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,29 (m, 4H), 2,03 - 1,64 (m, 6H), 1,45 (m, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,24 (dd, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,09 (s, 3H). APCI-MS m/z: 627 [MH⁺].

Ejemplo 118

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1-({[(metilsulfanil)metil]sulfanil}carbonil)-
5 **1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclo penta [5,6]nafto[1,2-**
f]indazol-1-ilo

A una solución de Intermediario 83 (0,1 g, 0,19 mmol) en dioxano (1 ml) se agregó *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,095 ml, 0,57 mmol), agitándose. Después de 5 min. se
10 agregó (clorometil)(metil)sulfano (0,031 ml, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 min. Se agregaron acetonitrilo (1 ml) y agua (200 µl), la mezcla se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 5 mg del compuesto del título.

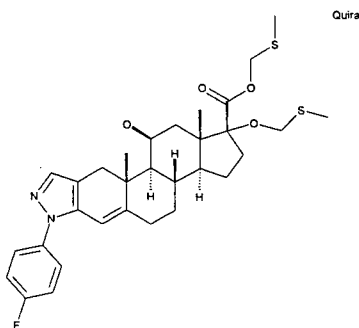
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,08 (s 2H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,1 (s, 3H) 2,06 (m, 4H), 1,89 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 585 [MH⁺].

Ejemplo 119

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 83 y (clorometil)metilsulfano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 118.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,20 (dd, 1H), 5,20 (dd, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 - 1,63 (m, 8H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,29 (dd, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,09 (s, 3H). APCI-MS m/z: 569 [MH⁺].

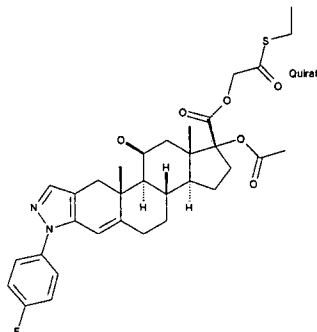
Ejemplo 120

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)metoxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo

El Intermediario 91 (0,1 g, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (8 ml). Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio (0,018 g, 0,22 mmol) y 3 gotas de agua mientras se agitaba y la mezcla se calentó hasta 60°C durante 4 horas. Después de eliminar del solvente al vacío, se agregaron acetonitrilo (1 ml) y agua (200 µl) y la mezcla se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua) para proporcionar, después del secado al aire de las fracciones que contenían producto, 70 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,23 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,43 (m, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04 - 1,69 (m, 4H), 2,04 - 1,69 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 1,04 (s, 3H). APCI-MS m/z: 587 [MH⁺].

Ejemplo 121



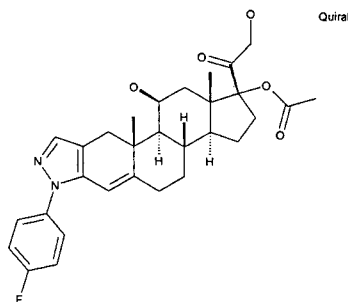
(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-flindazol-1-carboxilato de 2-(etilsulfanil)-2-oxoetilo

A una solución agitada de bromuro de 2-bromoacetilo (0,052 ml, 0,59 mmol) en dietil éter (12 ml) se agregó etanotiol (0,015 ml, 0,20 mmol) a -25°C bajo argón y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante otras 4 horas, se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, el solvente se eliminó al vacío y el residuo líquido que se obtuvo se usó inmediatamente sin purificación adicional.

Se agregó propan-2-amina de *N*-etil-*N*-isopropilo (0,098 ml, 0,59 mmol) al Intermediario 92 (0,1 g, 0,20 mmol) en dioxano (2 ml), agitándose. Después de 10 min. el bromoetanotiolato de *S*-etilo bruto (que se preparó anteriormente) en dioxano (0,5 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron
5 acetoniitrilo (2 ml) y agua (100 µl) y la mezcla se purificó en a columna XBridge preparativa (CH₃CN/agua/NH₃ 0,1%) para proporcionar, después del secado al aire de las fracciones que contenían producto, 15 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H),
10 4,75 (m, 2H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m 1H), 1,69 (m 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (t, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,90 (s, 3H). APCI-MS m/z: 611 [MH⁺].

15 **Ejemplo 122**



Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-(hidroxiacetil)-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

20

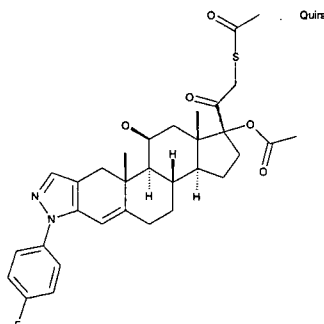
De conformidad con la literatura (*Chem. Pharm. Bull.* 2006, 54(11), 1567-1570) se agregaron 4-metilbencenosulfonato de piridina (0,034 g, 0,14 mmol) y 1,1,1-trimetoxietano (0,136 ml, 1,06 mmol) a una solución de 1-
[(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-
25 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il]-2-hidroxietanona (*Steroids* 2003 (68) 177-191) (0,34 g, 0,71 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró bajo presión

reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetona (10 ml) y se agregó hidrato del ácido 4-metilbencenosulfónico (0,21 g, 1,10 mmol) disuelto en agua (10 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 60 min. a la misma temperatura seguido por la adición de solución sat.de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml).

- 5 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 60 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,11 (s, 1H),
10 4,99 (t, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,43 (d, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90 (2, 2H), 1,77 - 1,54 (m, 6H), 1,35 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,87 (s, 3H). APCI-MS m/z: 523 [MH⁺].

Ejemplo 123

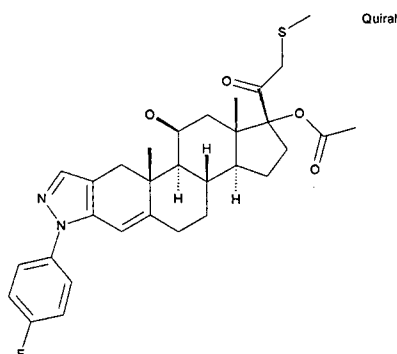


Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(acetilsulfanil)acetil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 20 Se agregó etanotioato de potasio (0,019 g, 0,17 mmol) a una solución de Intermediario 93 (0,05 g, 0,08 mmol) en acetona (5 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 150 min. Después de enfriar a temperatura ambiente los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (15ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, HCl 1N y salmuera. Después de secarse sobre sulfato de sodio la mezcla se
25 purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua) para proporcionar, después del secado al aire de las fracciones que contenían producto, 5 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,49, (s 3H), 2,29 (m, 1H), 2,06 (s, 3H) 2,03 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m, 1H),
5 1,69 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). APCI-MS m/z: 581 [MH⁺].

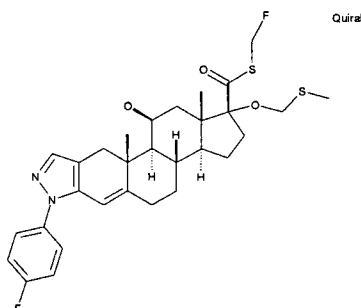
Ejemplo 124



10 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)acetil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il acetato

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 93 y sodio metano tiolato de
15 conformidad con el procedimiento del Ejemplo 123.

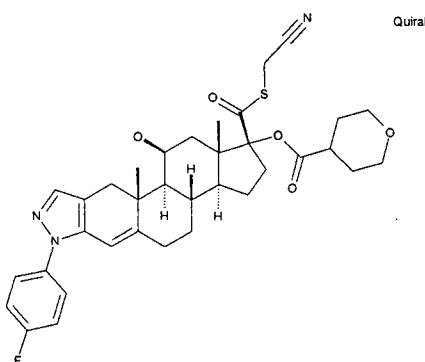
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) 2,01 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m, 1H),
20 1,69 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). APCI-MS m/z: 553 [MH⁺].

Ejemplo 125

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)metoxi]1,2,3,3a,3b,4,5, 7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotiato de S-(fluorometil)

Intermediario 96 (0,005 g, 7,45 μmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se agregó hidrógeno carbonato de sodio (0,689 mg, 8,20 μmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 6 horas y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo que se obtuvo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml). La fase orgánica se secó, se evaporó bajo presión reducida y se purificó en una columna HPLC preparativa (CH_3CN / agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 4mg del compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). APCI-MS m/z : 575 [MH^+].

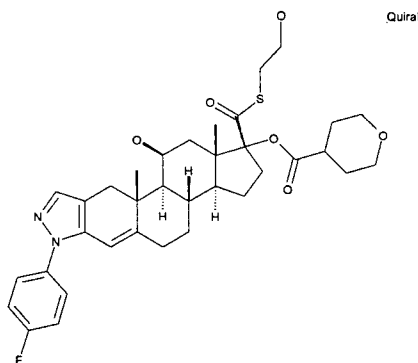
Ejemplo 126

**Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 97 y 2-bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,78 (m, 5H), 1,69 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29 (d, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). APCI-MS m/z: 634 [MH⁺].

Ejemplo 127



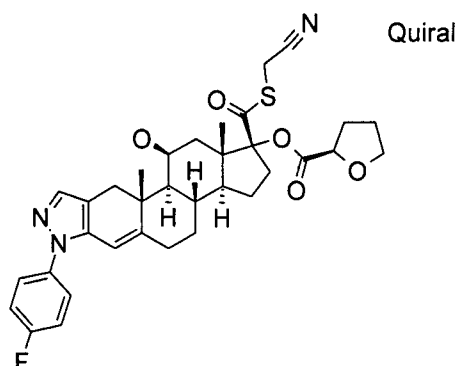
**Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-
fluorofenil)-11-hidroxi-1-{[(2-hidroxi-etil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10, 10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 97 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,93

(m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,06-1,66 (m, 8H), 1,58 (m, 3H), 1,34 (d, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,85 (s, 3H). APCI-MS m/z: 639 [MH⁺].

5 **Ejemplo 128**

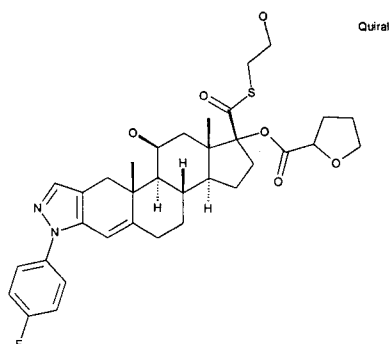


**(2R)-tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 98 y 2-bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109. Los dos isómeros se separaron en una columna HPLC Kromasil[®] C₁₈ y se analizó el primer pico de elución.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,81 (t, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,01 - 1,69 (m, 8H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,94 (s, 3H). APCI-MS m/z: 620 [MH⁺].

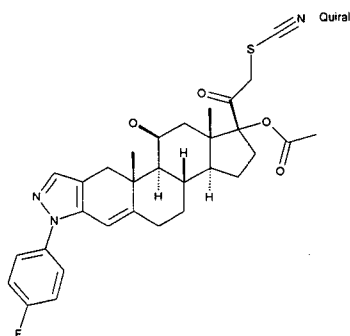
247

Ejemplo 129

Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietyl)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 98 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,14 (m, 3H), 2,00-1,70 (m, 7H), 1,58 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,11 (m, 1H), 1,00 (m, 1H), 0,86 (s, 3H). APCI-MS m/z: 625 [MH⁺].

Ejemplo 130

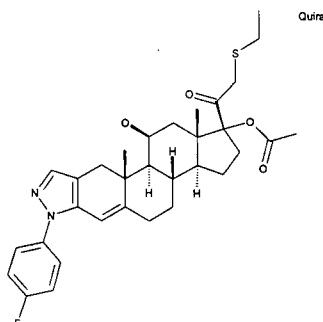
Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(tiocianatoacetyl)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

20

A una solución de Intermediario 93 (0,05 g, 0,08 mmol) en DMF (2 ml) se agregó tiocianato de potasio (0,053 ml, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó a 105°C durante la noche. Después de enfriar se agregaron acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml), la mezcla se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN/agua) y las fracciones que contenían producto se
5 secaron al aire para proporcionar 22 mg del compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,55 (t, 1H), 2,33 (d, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,09 - 1,65 (m, 6H), 1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 3H),
10 1,28 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,02 (s, 3H). APCI-MS m/z: 564 [MH⁺].

Ejemplo 131



Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Etilsulfanil)acetil]-7-(4-fluoro fenil)-
15 **11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10, 10a, 10b, 11, 12,12a-**
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

A etanotiol (50 µl, 0,68 mmol) en THF seco (1 ml) bajo argón a 4°C se agregó sodio (0,015 g, 0,67 mmol) y la reacción se agitó durante 60 min.. La solución que se obtuvo se
20 agregó a temperatura ambiente a una solución de Intermediario 93 (0,025 g, 0,04 mmol) en acetona (2 ml) y se agitó durante 60 min. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se agregaron acetonitrilo (1ml) y agua (1ml) seguido de la purificación sobre una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua). Las fracciones que contenían producto se secaron al
aire para proporcionar 10 mg del compuesto del título.

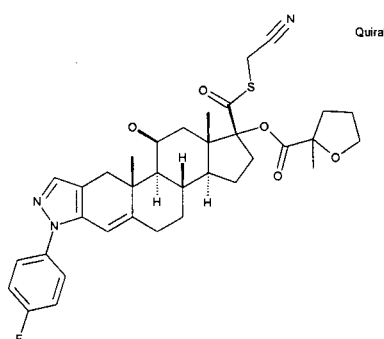
25

249

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,72 (m, 5H), 2,56 (d, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,09 (m, 7H), 1,78 (m, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (t, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,04 (s, 3H). APCI-MS m/z: 567 [MH⁺].

5

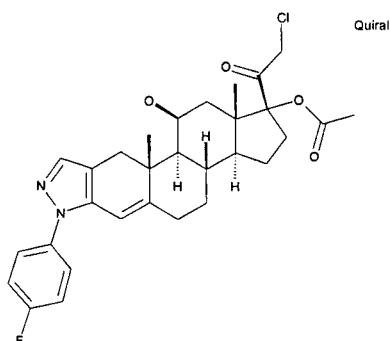
Ejemplo 132



2-Metiltetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
10 {{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 99 y 2-bromoacetoniitrilo de
conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109. Los isómeros se separaron en
15 una columna chiralpak IA (i-hexano/EtOH = 4:1) y se analizó el primer pico de elución.

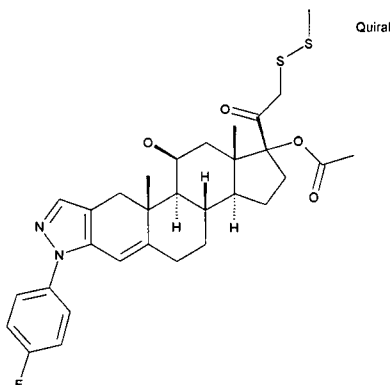
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,10 (s, 1H),
4,64 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,80 (t,
1H), 2,80 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 3H), 1,97 - 1,73 (m, 6H),
20 1,56 (m, 1H), 1,39 (m, 5H), 1,25 (s, 3H), 1,14 (d, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,93 (s, 3H). APCI-
MS m/z: 620 [MH⁺].

Ejemplo 133

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(Cloroacetil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

De conformidad con el *Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38(3) 692-697 se agregó cloruro de litio anhidro (0,020 ml, 1,00 mmol) a una solución de Intermediario 93 (0,06 g, 0,10 mmol) en DMF (2 ml) y acetonitrilo (1,5 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas, se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y concentraron al vacío. El residuo que se obtuvo se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua) y las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 48 mg del compuesto del título.

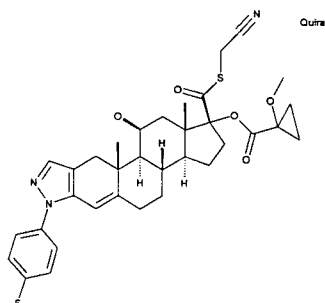
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,33 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,78 - 1,59 (m, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 0,79 (s, 3H). APCI-MS m/z: 541 y 543 [MH⁺].

Ejemplo 134

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a, 12a-
dimetil-1-[(metildisulfanil)acetil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-
5 **tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

Al intermediario 100 (0,005 g, 9,28 μ mol) en DCM (2 ml), se agregó 2-
(metiltio)isoindolina-1,3-diona (*Tetrahedron*, 1997, 53(42) 14411-14416) (5 mg, 0,03
mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. El solvente se evaporó
10 bajo presión reducida, se agregaron acetonitrilo (1 ml) y agua (1 ml), la mezcla se purificó
en una columna HPLC preparativa (CH_3CN / agua) y las fracciones que contenían
producto se secaron al aire para proporcionar 2 mg del compuesto del título.

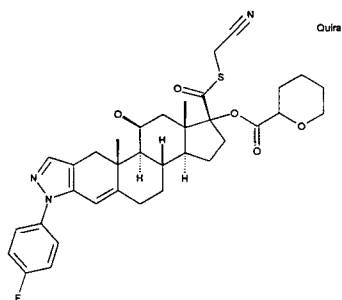
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,11 (s, 1H),
15 4,44 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,64 (m,
3H), 2,46 (s, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,87 (m, 1H),
1,68 (m, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,88 (s, 3H). APCI-MS m/z : 585
[MH^+].

Ejemplo 135

1-Metoxiciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 103 y bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 109.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,36 (d, 2H), 4,08 (t, 3H), 3,98 (d, 4H), 3,33 (d, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 6H), 1,82 - 1,73 (m, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 - 1,18 (m, 9H), 1,14 (dd, 2H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 620 [MH⁺].

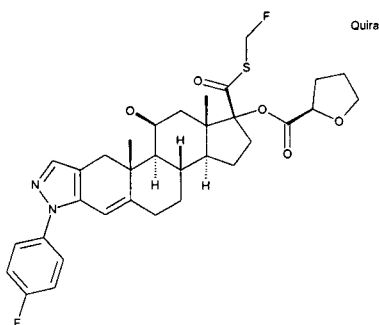
Ejemplo 136

Tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 104 y 2-bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109. Los isómeros se separaron una columna HPLC Kromasil[®] C₁₈ y se analizó el primer pico de elución.

5 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,94 - 1,84 (m, 5H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 3H), 1,49 - 1,43 (m, 2H), 1,37 (m, 10 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (dd, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,89 (s, 3H)
APCI-MS m/z: 634 [MH⁺].

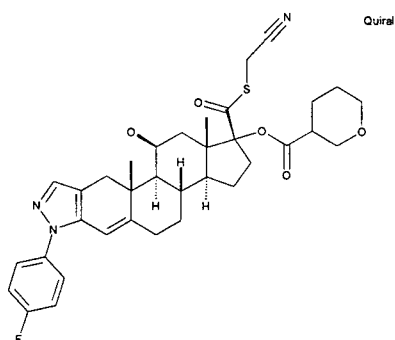
Ejemplo 137



15 (2R)-tetrahydrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-flindazol-1-ilo

20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 98 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 109.

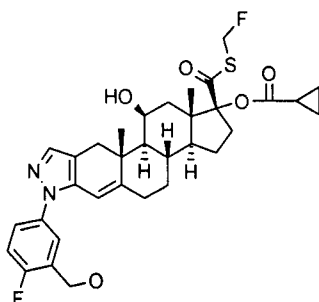
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,94 (d, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,79 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,98-1,69 (m, 8H), 1,62 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,88 (s, 3H). APCI-MS m/z: 613 [MH⁺].

Ejemplo 138

**Tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
5 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 105 y 2-bromoacetonitrilo de
10 conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 109. Los isómeros se separaron en
una columna chiralpak IA (i-hexano/EtOH = 3:1) y se analizó el primer pico de elución.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (2H, dd), 7,46 (1H, s), 7,35 (2H, m), 6,11 (1H, s),
4,56 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,05 (1H, dd), 3,95 (1H, d), 3,88 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,51
15 (1H, m), 3,37 (1H, t), 2,95 (1H, d), 2,78 (1H, m), 2,70 - 2,59 (2H, m), 2,43 (1H, m), 2,29
(1H, m), 2,02 - 1,80 (6H, m), 1,79 - 1,44 (5H, m), 1,37 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,18 (1H,
dd), 1,03 (1H, m), 0,89 (3H, s). APCI-MS m/z: 634 [MH⁺].

Ejemplo 139

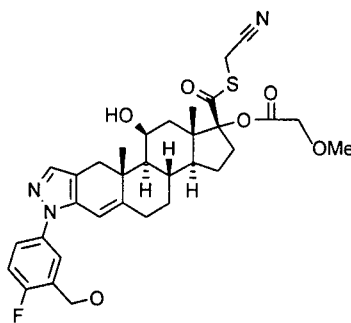
**Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-
5 {(fluorometil)tio}carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,
4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo**

En un recipiente de 10 mL se disolvió el Intermediario 106 (130 mg, 0,11 mmol) en dioxano (1 mL) para proporcionar una solución anaranjada. Se agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,056 mL, 0,34 mmol) y bromofluorometano (28,1 mg, 0,11
10 mmol) (45% en DMF) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se diluyó con CH₃CN (1 ml) y agua (1 ml) y se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN / agua). Las fracciones que contenían producto se secaron al aire, para proporcionar 20 mg del compuesto deseado como un sólido blanco.

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 7,15 (1H, t), 6,09 (1H, s); 6,05-5,62 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,58 (1H, bs), 3,07-2,92 (2H, m), 2,73 (1H, d); 2,53 (1H, t), 2,38-2,25 (1H, m), 2,15 (1H, m); 2,07-1,91 (4H, m), 1,91-1,77 (1H, m), 1,75-1,62 (2H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,31-1,24 (1H, m), 1,21-1,12 (1H, m), 1,12-1,02 (3H, m), 1,00 (3H, s), 0,97-0,86 (3H, m). APCI-MS m/z: 613 [MH⁺].

20

Ejemplo 140

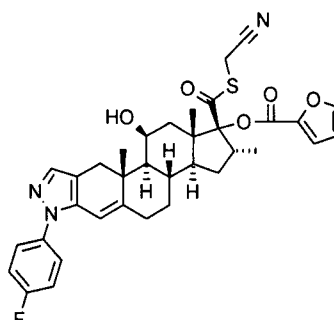


**Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{(cianometil)tio}carbonil}-7-
25 [4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

En un recipiente de 10 mL se disolvió el Intermediario 107 (0,27 g, 0,23 mmol) en dioxano (1 mL) para proporcionar una solución anaranjada. Se agregaron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,153 mL, 0,92 mmol) y 2-bromoacetoni-
trilo (0,069 g, 0,58 mmol) y la mezcla se
dejó reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente. La solución que se obtuvo se
concentró al vacío y el residuo se purificó en una columna HPLC preparativa (CH₃CN /
agua). Las fracciones que contenían producto se secaron al aire para proporcionar 24 mg
del compuesto deseado como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,41-7,35 (1H, m), 7,15 (1H, t),
6,08 (1H, m), 4,83 (2H, d), 4,57 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,89 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,47
(3H, s), 3,06-2,96 (2H, m), 2,71 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,12-1,79 (6H, m),
1,69-1,58 (1H, m), 1,53-1,42 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,26 (1H, dd), 1,18-1,06 (2H, m), 1,02
(3H, s). APCI-MS m/z: 624 [MH⁺].

Ejemplo 141



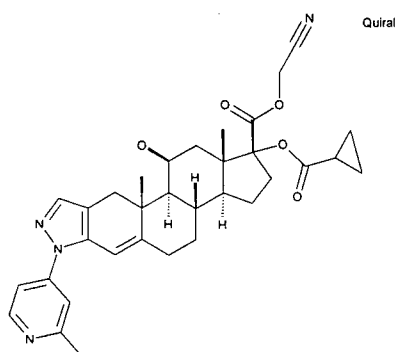
Furan-2-carboxilato de (1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 108 y bromoacetoni-
trilo de conformidad
con el procedimiento del Ejemplo 1.

257

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,17 (1H, t), 6,55 (1H, m), 6,10 (1H, s); 4,60 (1H, bs), 3,74 (2H, m), 3,46-3,36 (1H, m), 3,05 (1H, d), 2,77 (1H, d); 2,53 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,20 (1H, m); 2,09-1,80 (6H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,21-1,11 (5H, m), 1,07 (3H, d). APCI-MS m/z: 630 [MH⁺].

Ejemplo 142

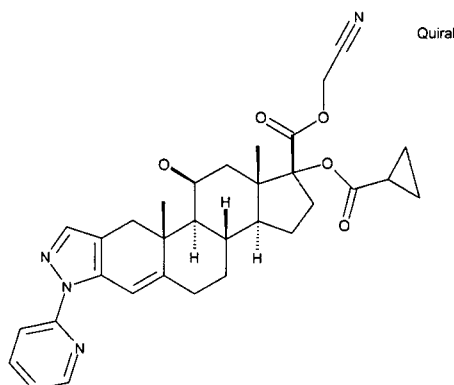


Cianometil (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 132 y 2-bromoacetonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 9,

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,90 (m 3H), 1,82 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,92 (m, 5H), 0,83 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 571 [MH⁺].

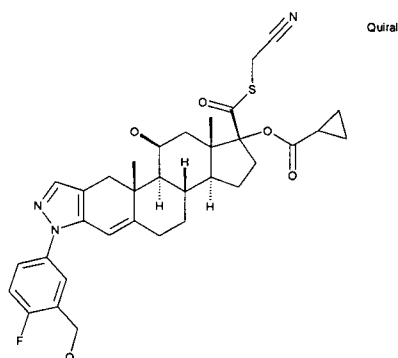
Ejemplo 143

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 134 y 2-bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, 1H), 8,59 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58 (m, 2H),
 6,39 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (m,
 1H), 2,67 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,82 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,22 (s,
 3H), 1,15 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,92 (m, 5H), 0,83 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 557 [MH⁺].

Ejemplo 144

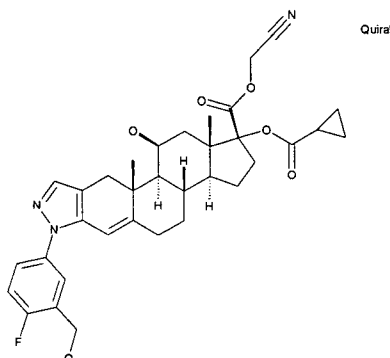
Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-

**dimetil-1,2,3,3a,3b, 4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]
nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 34 utilizando el procedimiento del
Intermediario 36 e Intermediario 37, utilizando cloruro de ciclopropanocarbonilo y
Ejemplo 80. La purificación del compuesto final se realizó utilizando una columna HPLC
fenilo Kromasil[®] (CH₃CN / agua).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,15 (1H, t),
6,09 (1H, s); 4,82 (2H, s), 4,58 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,96 (1H,
m); 2,73 (1H, d), 2,52 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,18-1,91 (5H, m), 1,84 (1H, m), 1,72-1,55
(3H, m), 1,48 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,19-1,02 (5H, m), 1,01 (3H, s), 0,95
(2H, m). APCI-MS m/z: 620 [MH⁺].

Ejemplo 145

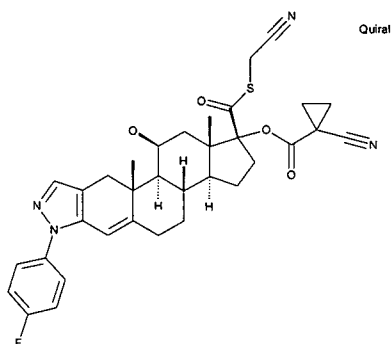


**(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-7-[4-fluoro-3-
(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de
cianometilo**

El compuesto se aisló como un biproducto durante the formation of Ejemplo 144. La
purificación del compuesto final se realizó utilizando una columna de HPLC fenilo
Kromasil[®] (CH₃CN / agua).

260

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,38 (1H, m), 7,15 (1H, t), 6,09 (1H, s); 4,83 (3H, m), 4,70 (1H, d), 3,02 (1H, d), 2,96 (1H, m); 2,73 (1H, d), 2,52 (1H, m), 2,32 (1H, m), 2,18-1,91 (5H, m), 1,84 (1H, m), 1,72-1,55 (3H, m), 1,48 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,19-1,02 (5H, m), 1,01 (3H, s), 0,95 (2H, m). APCI-MS m/z: 604 [MH⁺].

Ejemplo 146

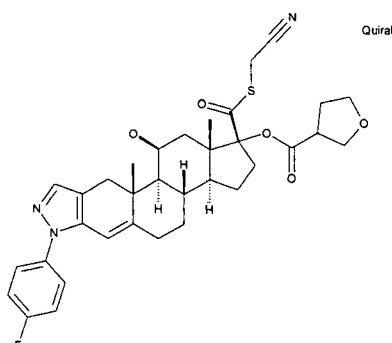
Carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il 1-cianociclopropano

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 111 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,62 (b, 1H), 4,39 (b, 1H), 4,1 (d, 1H), 3,99 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 7H), 1,63 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 615 [MH⁺].

Ejemplo 147

261

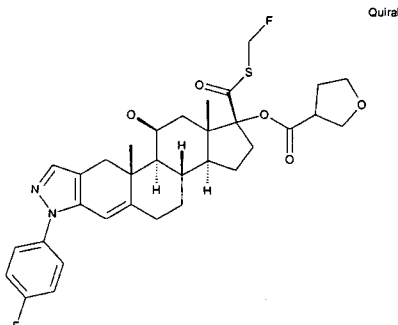


**Tetrahidrofuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 112 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,36 (b, 1H), 4,1 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,85 (m 2H), 3,73 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05-1,73 (m, 7H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 620 [MH⁺].

Ejemplo 148



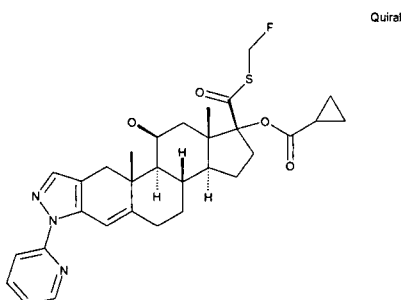
**Tetrahidrofuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-**

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 112 y bromofluorometano de
5 conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 6,11 (s, 1H),
5,98-5,82 (d, 2H), 4,58 (d, 1H), 4,36 (b, 1H), 3,85 (m 2H), 3,73 (m, 1H), 3,67 (m, 1H),
3,02 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,05-
10 1,73 (m, 7H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,03
(m, 1H), 0,89 (s, 3H). APCI-MS m/z: 613 [MH⁺].

Ejemplo 149

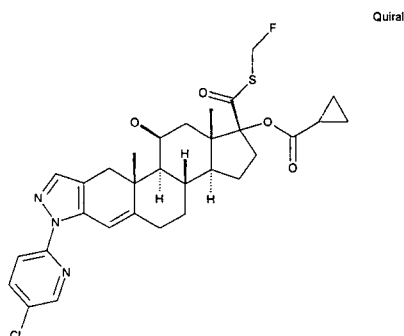


**Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
15 {[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 114 y bromofluorometano de
20 conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (s, 1H),
7,30 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,96-5,82 (d, 2H), 4,53 (b, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,77
25 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,95-1,68 (m, 8H), 1,61 (m, 1H), 1,38
(m, 1H), 1,27-1,13 (m, 5H), 1,08 (m, 1H), 0,98-0,81 (s, 7H). APCI-MS m/z: 566 [MH⁺].

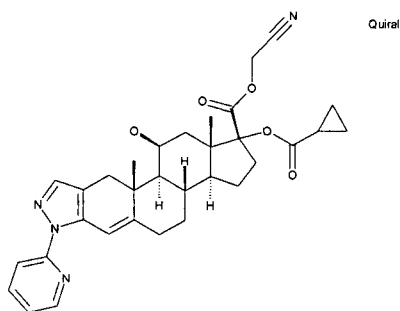
263

Ejemplo 150

Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-cloropiridin-2-il)-1-[[[(fluorometil) sulfanil]carbonil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 118 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,96-5,82 (d, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,95-1,68 (m, 8H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,27-1,13 (m, 5H), 1,08 (m, 1H), 0,98-0,81 (s, 7H). APCI-MS m/z: 600 [MH⁺].

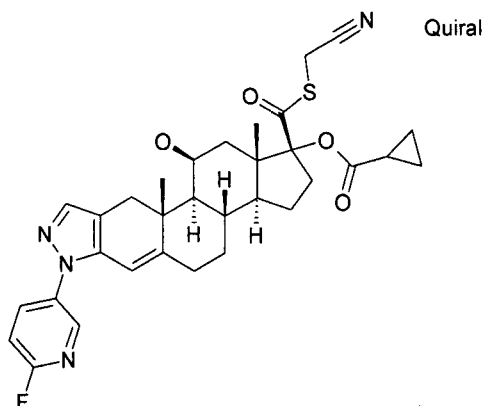
Ejemplo 151

Cianometil (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 117 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 9.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,56 (m, 2H),
5 6,20 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,53 (b, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,77 (m,
1H), 2,64 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,95-1,68 (m, 8H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (m,
1H), 1,27-1,13 (m, 5H), 1,08 (m, 1H), 0,98-0,81 (s, 7H). APCI-MS m/z: 557 [MH⁺].

Ejemplo 152

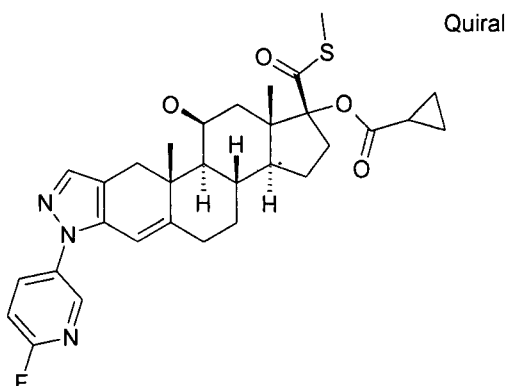


Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 119 y cloro(tiocianato)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H),
20 6,08 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,73 (d,
1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,13 (dd, 1H), 2,08 - 1,92 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 1,73 -
1,40 (m, 7H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (dd, 1H), 1,21 - 0,91 (m, 8H). APCI-MS m/z: 591 [MH⁺].

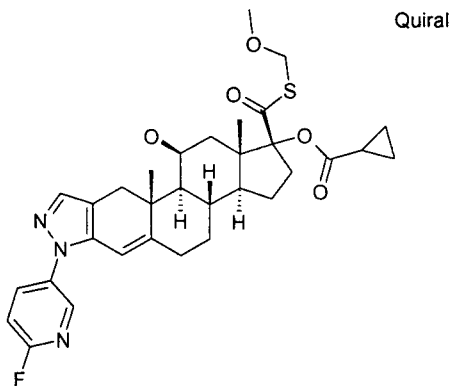
265

Ejemplo 153

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 119 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, 1H), 8,00 (dddd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,74 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (dd, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,71 - 1,38 (m, 8H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (dd, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 4H), 0,96 (s, 3H), 0,91 (m, 2H). APCI-MS m/z : 566 $[\text{MH}^+]$.

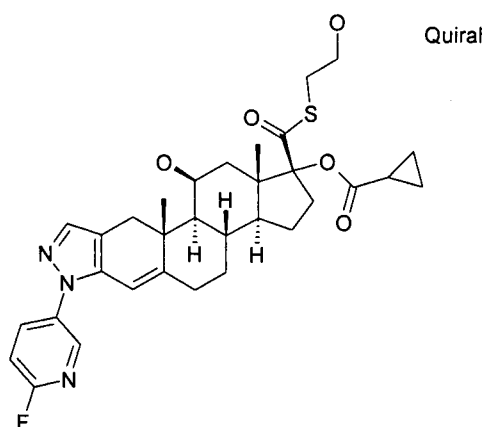
Ejemplo 154

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-{[(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 119 y bromo(metoxi)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

Ejemplo 155

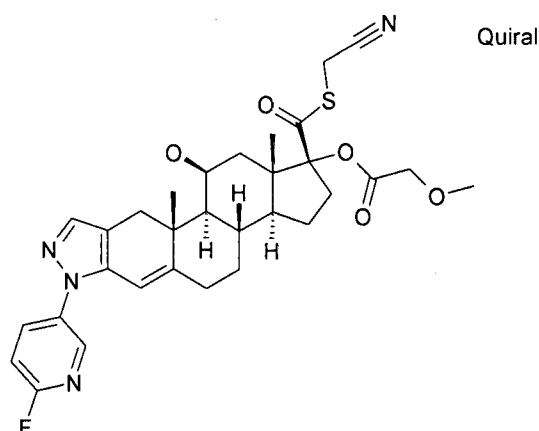


Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-{[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 119 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,75 (dd, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,11 - 2,93 (m, 3H), 2,74 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,14 (dd, 2H), 2,10 - 1,63 (m, 12H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (dd, 1H), 1,19 - 0,99 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H). APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

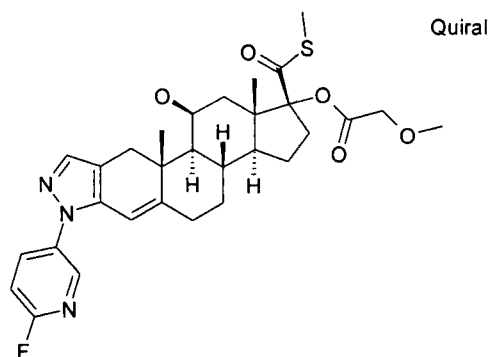
267

Ejemplo 156**Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-**

5 **{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-**
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 120 y 2-bromoacetonitrilo de
10 conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,07
(d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,01 (m, 2H),
2,71 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,11 - 1,78 (m, 6H), 1,68 - 1,39 (m, 4H), 1,32 (s,
15 3H), 1,26 (dd, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (s, 3H). APCI-MS m/z: 595 [MH⁺].

Ejemplo 157

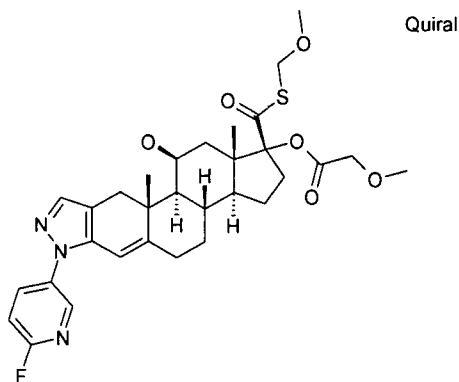
Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

5

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 120 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82,

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,13 - 1,94 (m, 5H), 1,86 - 1,57 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,27 (dd, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (m, 1H). APCI-MS m/z: 570 [MH⁺].

15 **Ejemplo 158**



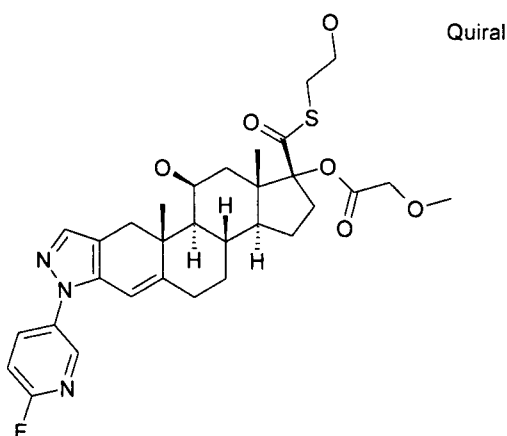
Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

20

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 120 y bromo(metoxi)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

269

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,15 - 1,93 (m, 5H), 1,82 (m, 1H), 1,72 - 1,39 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,18 - 1,06 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (m, 1H). APCI-MS m/z: 600 [MH⁺].

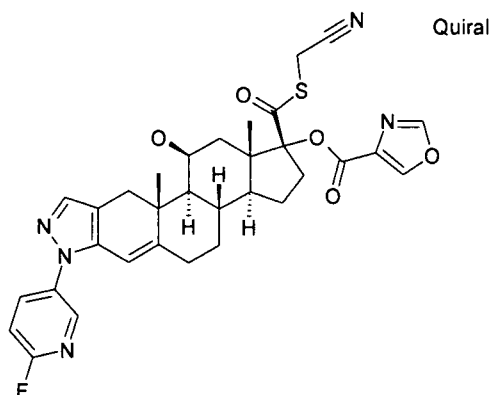
Ejemplo 159

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 120 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,06 (dd, 2H), 3,75 (dt, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,20 - 2,97 (m, 5H), 2,71 (d, 1H), 2,52 (td, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,12 - 1,92 (m, 6H), 1,81 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (dd, 1H), 1,09 (m, 1H), 0,98 (s, 3H). APCI-MS m/z: 600 [MH⁺].

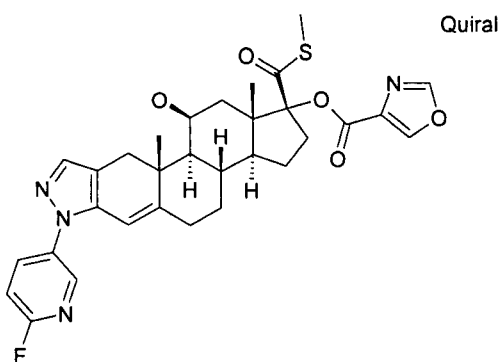
270

Ejemplo 160

**1,3-oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 121 y 2-bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,53 (dt, 1H), 2,34 - 1,70 (m, 10H), 1,59 - 1,45 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,07 (s, 3H). APCI-MS m/z: 618 [MH⁺].

Ejemplo 161

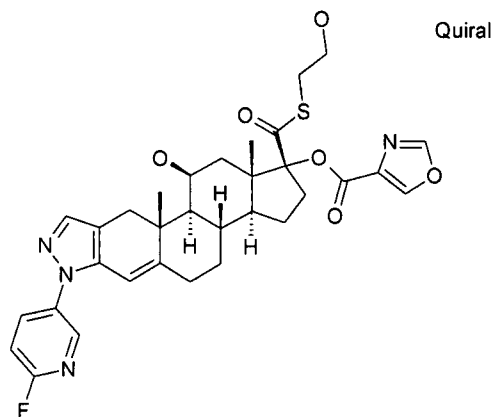
1,3-oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-
11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

5

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 121 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (ddd, 2H), 7,95 (d, 2H),
10 7,49 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,11 (ddd, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,77
(d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (dd, 2H), 2,21 - 1,94 (m, 4H), 1,90 - 1,42 (m, 6H),
1,37 (d, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,13 (m, 2H), 1,02 (s, 3H). APCI-MS m/z: 593 [MH⁺].

Ejemplo 162



15

1,3-oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-
11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

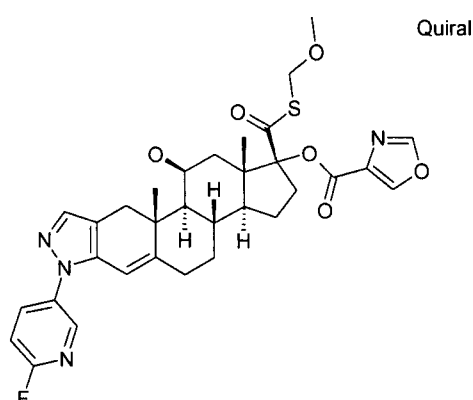
20

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 121 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 3H), 3,04 (d, 1H), 2,76 (d, 1H), 2,54 (td, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,17 - 1,69 (m, 10H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,03 (s, 3H). APCI-MS m/z: 623 [MH⁺].

5

Ejemplo 163



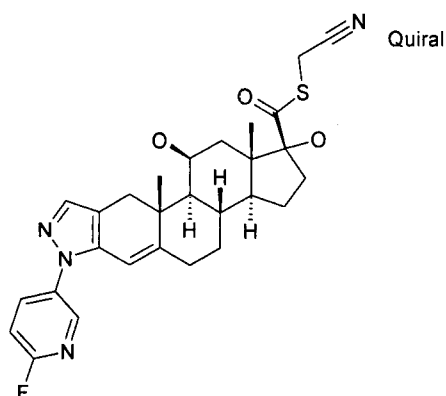
1,3-oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-
11-hidroxi-1-{[(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-
10 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 121 y bromo(metoxi)metano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,99 (ddd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,11 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,21 - 1,36 (m, 13H), 1,34 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (m, 1H). APCI-MS m/z: 623 [MH⁺].

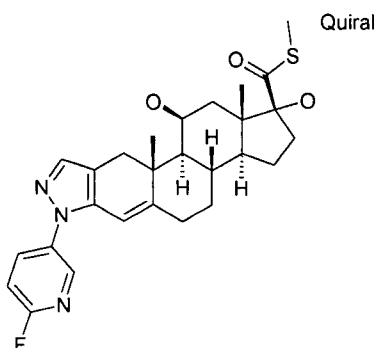
20

Ejemplo 164

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotiato de S-(cianometil)

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y 2-bromoacetonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,60 (dd, 2H), 3,02 (d, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10 - 1,40 (m, 14H), 1,32 (s, 3H), 1,24 (dd, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,03 (s, 3H). APCI-MS m/z : 523 $[\text{MH}^+]$.

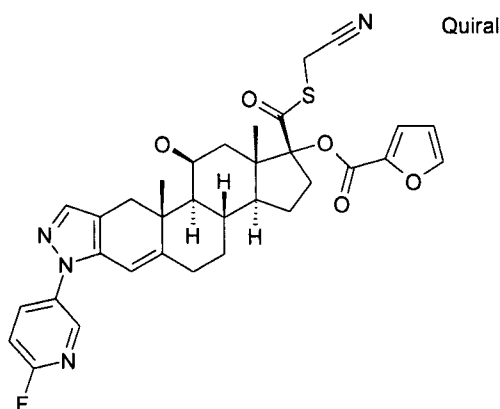
Ejemplo 165

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotiato de S-metilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,78 (ddd, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,07 - 1,40 (m, 13H), 1,32 (s, 3H), 1,25 (dd, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,01 (s, 3H). APCI-MS m/z: 498 [MH⁺].

10 **Ejemplo 166**

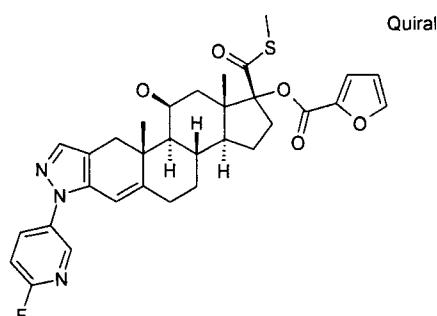


**Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
15 flindazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 122 y 2-bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,34 - 1,42 (m, 12H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 1,07 (s, sH). APCI-MS m/z: 617 [MH⁺].

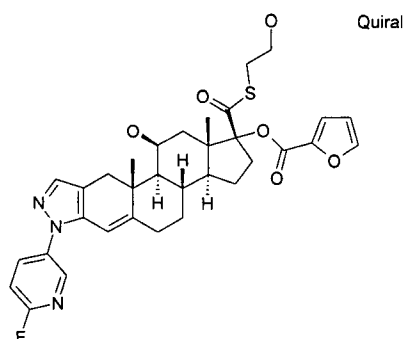
275

Ejemplo 167

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 122 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (s, H), 7,21 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (dd, 1H), 2,21 - 1,94 (m, 4H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,21 - 1,06 (m, 23H), 1,02 (s, 3H). APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

Ejemplo 168

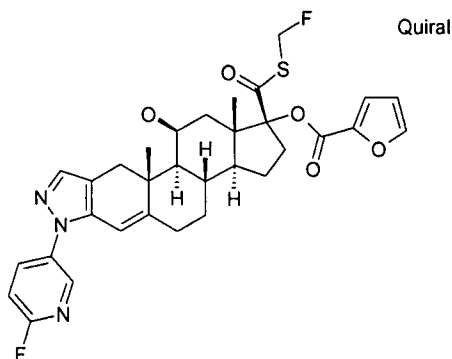
Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietyl)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 122 y 2-bromoetanol de conformidad
5 con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,24 - 3,02 (m, 5H), 2,79 (d, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,16 - 1,94 (m, 6H), 1,88 - 1,70 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).
10 APCI-MS m/z: 622 [MH⁺].

Ejemplo 169



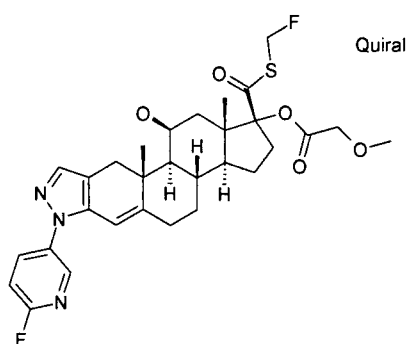
15 **Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 122 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,68 (dd, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,18 - 1,95
25

277

(m, 4H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,04 (m, 1H). APCI-MS m/z: 610 [MH⁺].

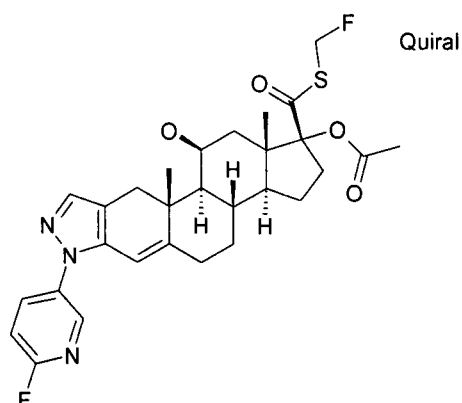
Ejemplo 170

**Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 120 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,72 (dd, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,15 - 1,93 (m, 6H), 1,88 - 1,40 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (dd, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (m, 1H). APCI-MS m/z: 588 [MH⁺].

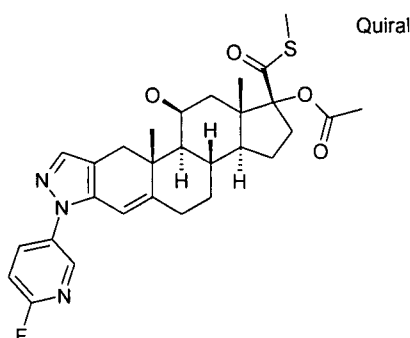
278

Ejemplo 171

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(Fluorometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 123 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,72 (dd, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 5H), 1,82 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (dd, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (m, 1H). APCI-MS m/z: 558 [MH⁺].

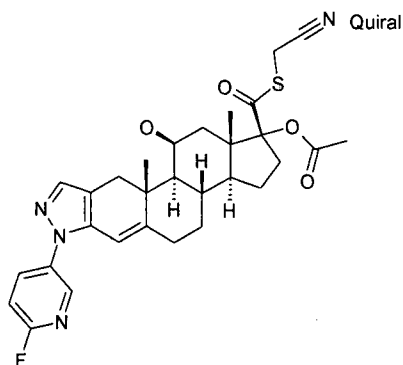
Ejemplo 172

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 5 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 123 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 4H), 1,81 - 1,64 (m, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 1H), 1,33 (s, 13), 1,28 (dd, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (m, 1H).
APCI-MS m/z : 540 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 173



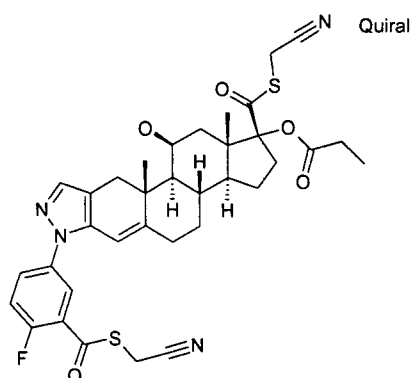
Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 123 y 2-bromoacetonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 4H), 1,82 (m,

1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (dd, 1H), 1,19 - 1,06 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (m, 1H). APCI-MS m/z: 565 [MH⁺].

Ejemplo 174

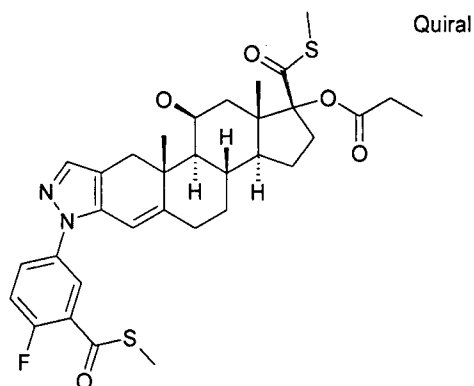


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(3-{{[(cianometil)sulfanil]carbonil}}-4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 129 y 2-bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (dd, 1H), 7,80 (ddd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 3H), 2,15 - 1,93 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,54 - 1,39 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (dd, 1H), 1,21 - 1,05 (m, 4H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (m, 1H). APCI-MS m/z: 677 [MH⁺].

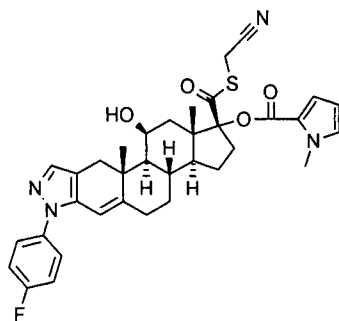
281

Ejemplo 175

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(metilsulfanil)carbonil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 129 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (dd, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,50 (d, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 6H), 2,13 (dd, 1H), 2,07 - 1,93 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (dd, 1H), 1,16 (t, 3H), 1,15 - 1,06 (m, 1H), 0,95 (s, 3H). APCI-MS m/z: 627 [MH⁺].

Ejemplo 176

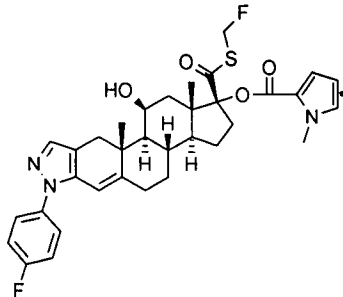
**1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

5

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 130 y bromoacetoniitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,97 (1H, m), 6,86 (1H, s),
10 6,16 (1H, m), 6,09 (1H, s), 4,64 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,79 (1H, d, AB), 3,59 (1H, d, AB),
3,11-2,99 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,35-2,19 (2H, d), 2,19-2,02 (3H, m), 2,02-
1,91 (1H, m), 1,89-1,70 (2H, m), 1,56-1,43 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,21 (1H,
m), 1,17-1,07 (1H, m), 1,05 (3H, s). APCI-MS m/z: 629 [MH⁺].

15 **Ejemplo 177**



**1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[[[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

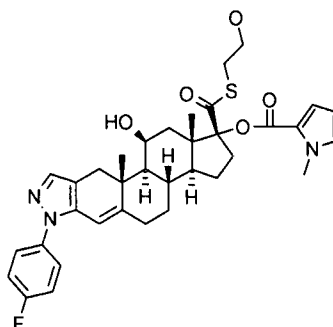
20

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 130 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,98 (1H, m), 6,85 (1H, m),
6,16 (1H, m), 6,09 (1H, m), 6,07-5,63 (2H, m), 4,63 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,11-3,01 (2H,
m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,35-2,22 (2H, d), 2,16-2,01 (3H, m), 2,01-1,93 (1H, m),

1,88-1,73 (2H, m), 1,53-1,44 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,19-1,01 (2H, m), 1,05 (3H, s). APCI-MS m/z: 622 [MH⁺].

Ejemplo 178

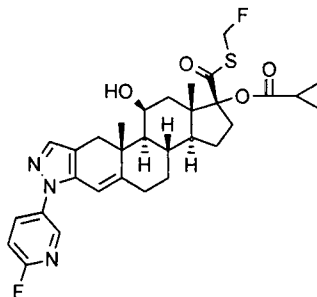


1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 130 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,98 (1H, m), 6,85 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,09 (1H, m), 4,63 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,84-3,71 (2H, m), 3,29-3,20 (1H, m), 3,11-3,01 (3H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,35-2,22 (2H, d), 2,15-1,92 (5H, m), 1,88-1,73 (2H, m), 1,53-1,42 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,19 (1H, m), 1,15-1,05 (1H, m), 1,03 (3H, s). APCI-MS m/z: 634 [MH⁺].

Ejemplo 179

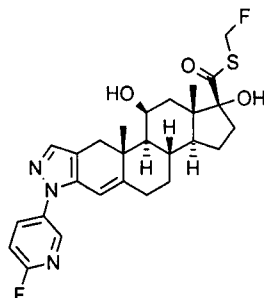


**Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 119 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 8,00 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,08 (1H, dd), 6,08 (1H, bs); 6,05-5,62 (2H, m), 4,58 (1H, bs), 3,04 (1H, d), 2,98 (1H, m), 2,73 (1H, d), 2,54 (1H, t), 2,31 (1H, d), 2,16 (1H, m), 2,09-1,91 (5H, m), 1,89-1,79 (1H, m), 1,74-1,63 (2H, m), 1,53-1,41 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,31-1,25 (1H, m), 1,21-1,10 (1H, m), 1,11-1,02 (2H, m), 1,00 (3H, s), 0,96-0,90 (2H, m). APCI-MS m/z: 584 [MH⁺].

Ejemplo 180



**(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-carbotiato de S-(fluorometil)**

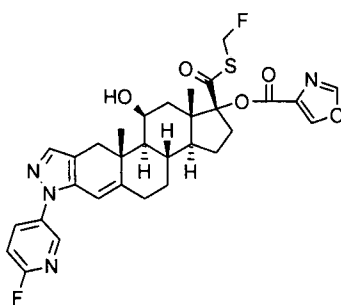
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 42 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,07 (1H, dd), 6,07 (1H, bs); 5,93-5,68 (2H, m), 4,54 (1H, bs), 3,02 (1H, d), 2,87-2,77 (1H, m), 2,69 (1H, d), 2,52 (1H, t), 2,30 (1H, d), 2,11 (1H, s), 2,09-1,93 (3H, m), 1,93-1,86 (1H, m), 1,86-1,72

285

(2H, m), 1,64-1,46 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,25 (1H, dd), 1,20-1,10 (1H, m), 1,05-1,00 (4H, m). APCI-MS m/z: 516 [MH⁺].

Ejemplo 181

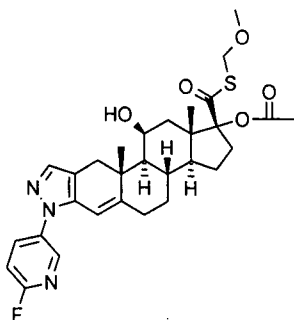


1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[(Fluorometil)tio]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 121 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,00 (1H, m), 7,96 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,08 (1H, dd), 6,08 (1H, bs); 6,05-5,62 (2H, m), 4,63 (1H, bs), 3,17-2,99 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,54 (1H, t), 2,35-2,24 (2H, m), 2,22-2,04 (3H, m), 2,04-1,93 (1H, m), 1,93-1,84 (1H, m), 1,84-1,72 (1H, m), 1,57-1,47 (1H, m), 1,37 (1H, m), 1,35 (3H, s), 1,22-1,10 (2H, m), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 611 [MH⁺].

Ejemplo 182

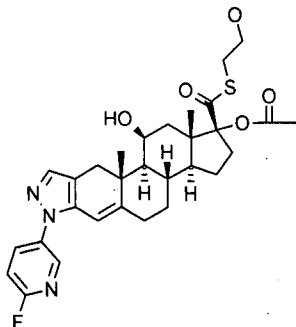


**Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-
{[(metoximetil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

- 5 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 123 y metiléter de bromometilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,07 (1H, dd), 6,08 (1H, bs); 5,12 (2H, s), 4,56 (1H, bs), 3,33 (3H, s), 3,07-2,95 (2H, m), 2,74 (1H, d), 2,53 (1H, t), 2,31 (1H, d), 2,19-2,08 (4H, m), 2,06-1,93 (4H, m), 1,88-1,75 (1H, m), 1,72-1,61 (1H, m), 1,52-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,29 (1H, d), 1,20-1,05 (2H, m), 0,98 (3H, s).
APCI-MS m/z: 570 [MH⁺].

Ejemplo 183



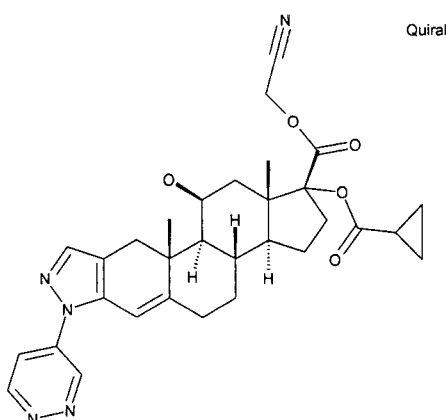
15 **Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-
{[(2-hidroxietyl)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

- 20 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 123 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 82.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,07 (1H, dd), 6,08 (1H, bs); 4,57 (1H, bs), 3,78 (2H, m), 3,26-3,14 (1H, m), 3,13-2,94 (3H, m), 2,73 (1H, d),
25 2,52 (1H, t), 2,31 (1H, d), 2,17-2,07 (4H, m), 2,07-1,92 (4H, m), 1,91-1,85 (1H, m), 1,85-

287

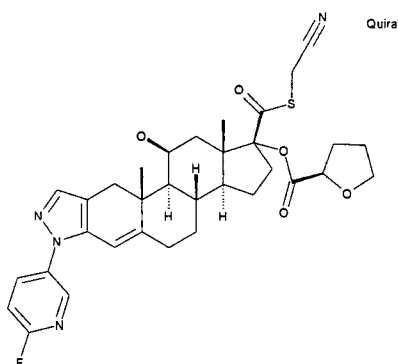
1,76 (1H, m), 1,72-1,61 (1H, m), 1,51-1,40 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,29 (1H, d), 1,20-1,06 (2H, m), 0,97 (3H, s). APCI-MS m/z: 570 [MH⁺].

Ejemplo 184

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridazin-4-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo

- 10 El compuesto se preparó a partir del Intermediario 136 y 2-bromoacetronitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 9.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,60 (d, 1H), 9,27 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,82 - 1,57 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,15 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 0,92 (m, 5H), 0,83 (m, 2H). APCI-MS m/z: 558 [MH⁺].

Ejemplo 185

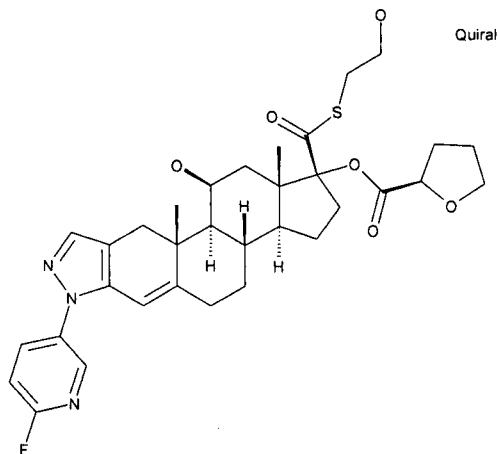
**(2R)-tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10, 10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 137 y 2-bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,59 (b, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,36 (b, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,69 (m, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 621 [MH^+].

Ejemplo 186



**(2R)-tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-
fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxi-etil)sulfanil]carbonil]-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 137 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

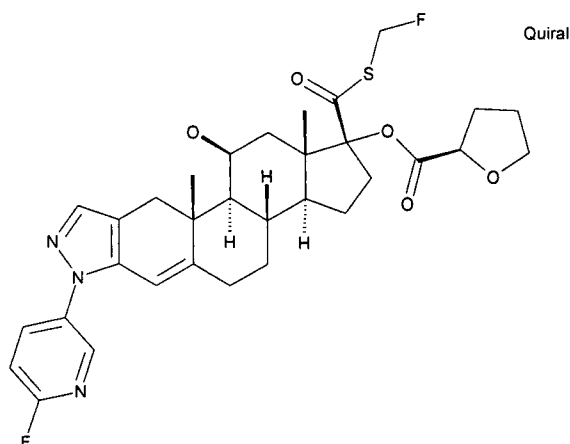
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,50 (b, 3H), 4,75 (b, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m,

289

1H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,98 - 1,78 (m, 8H), 1,72 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,8s (s, 3H).

APCI-MS m/z: 626 [MH⁺].

5 **Ejemplo 187**



(2R)-tetrahydrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6] nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

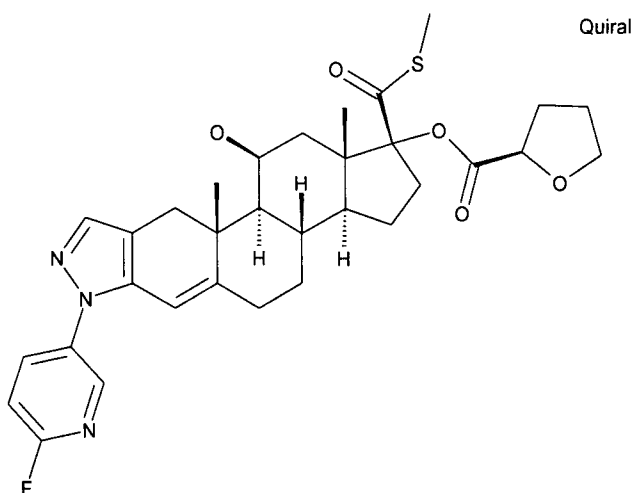
10

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 137 y bromofluorometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,35 (b, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,98 - 1,78 (m, 8H), 1,72 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,8s (s, 3H). APCI-MS m/z: 614 [MH⁺].

15

290

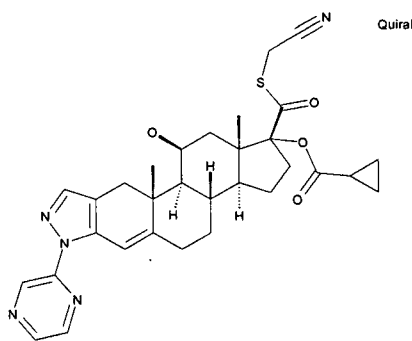
Ejemplo 188

(2R)-tetrahydrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 137 y yodometano de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 82.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,49 (b, 2H), 4,36 (b, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,69 (m, 7H), 1,60 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,12 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 596 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 189

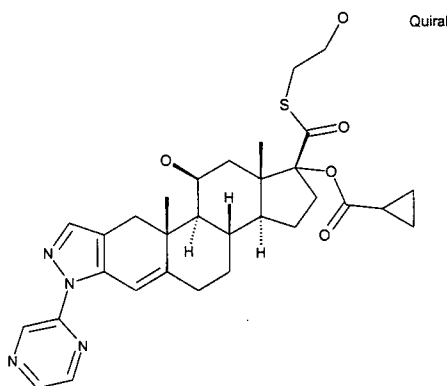
**Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 140 y 2-bromoacetnitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,56 (b, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,97 - 1,65 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

APCI-MS m/z: 574 [MH⁺].

Ejemplo 190



**Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-Hidroxi-1-[(2-
hidroxietil)sulfanil] carbonil]- 10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

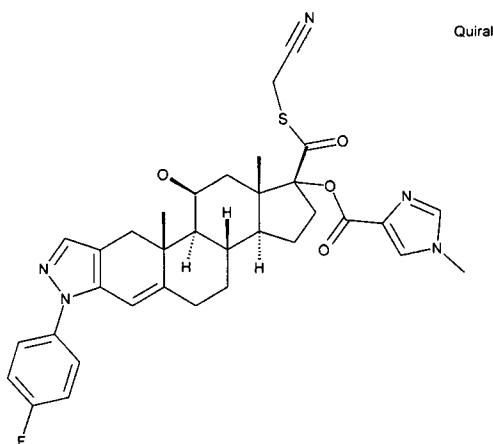
El compuesto se preparó a partir del Intermediario 140 y 2-bromoetanol de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,56 (b, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,67 (m,

1H), 2,45 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,97 - 1,65 (m, 8H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

APCI-MS m/z: 579 [MH⁺].

5 Ejemplo 191

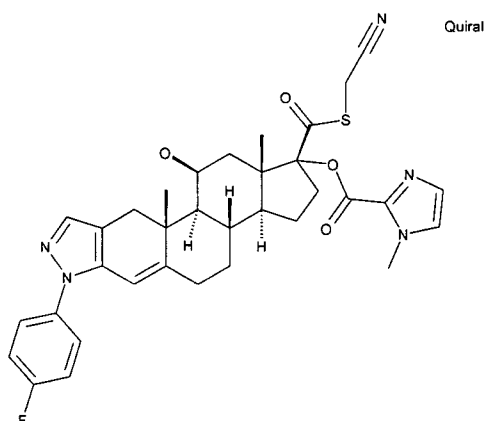


(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-idroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-il 1-metil-1H-imidazol-4-carboxilato

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 141 y 2-bromoacetonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,58 (b, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,00 (d, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,11 (d, 1H), 2,03-1,61 (m, 6H), 1,42 (m, 1H), 1,26 (m, 4H), 1,11 (m, 1H), 0,89 (s, 3H).

APCI-MS m/z : 630 $[MH^+]$.

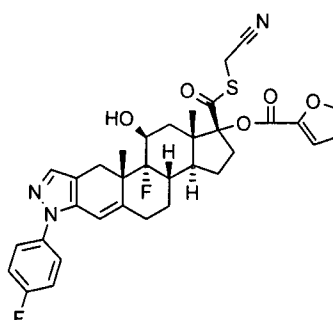
Ejemplo 192

**1-Metil-1H-imidazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11, 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo**

El compuesto se preparó a partir del Intermediario 142 y 2-bromoacetonitrilo de conformidad con el procedimiento descrito en Ejemplo 1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,58 (b, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,00 (d, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,11 (d, 1H), 2,03-1,61 (m, 6H), 1,42 (m, 1H), 1,26 (m, 4H), 1,11 (m, 1H), 0,89 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 630 [MH⁺].

Ejemplo 193

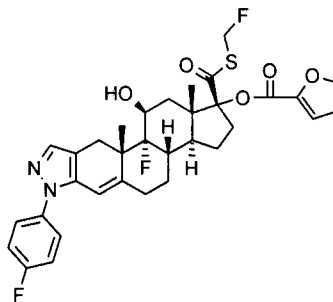
Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 147 y 2-bromoacetonitrilo.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (1H, bs), 7,49-7,44 (3H, m), 7,24 (1H, d), 7,17 (2H, t), 6,55 (1H, m), 6,19 (1H, bs), 4,55 (1H, bs), 3,85 (1H, d, AB), 3,53 (1H, d, AB), 3,38 (1H, d), 3,06 (1H, m), 2,83 (1H, d), 2,69-2,56 (2H, m), 2,46-2,28 (3H, m), 2,25-2,12 (1H, m), 1,93 (1H, d), 1,89-1,72 (2H, m), 1,66-1,50 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,38 (1H, m), 1,07 (3H, d). APCI-MS m/z: 634 [MH⁺].

10

Ejemplo 194

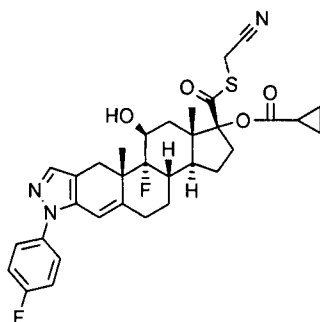


Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 147 y bromofluorometano.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, m), 7,50-7,44 (3H, m), 7,24 (1H, d), 7,17 (2H, t), 6,54 (1H, m), 6,19 (1H, bs), 6,11-5,58 (2H, m), 4,55 (1H, bs), 3,38 (1H, d), 3,08 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,71-2,55 (2H, m), 2,44-2,29 (3H, m), 2,24-2,10 (1H, m), 1,97 (1H, d), 1,88-20 1,71 (2H, m), 1,66-1,48 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,35 (1H, m), 1,05 (3H, d). APCI-MS m/z: 627 [MH⁺].

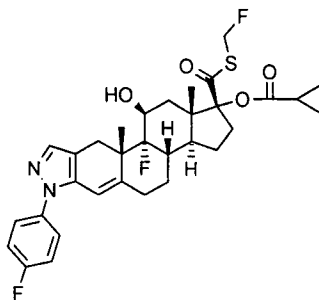
295

Ejemplo 195

**Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-
10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo**

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 148 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,44 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,18 (1H, bs), 4,48 (1H, bs), 3,80 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,33 (1H, d), 2,97 (1H, m), 2,80 (1H, d), 2,60 (1H, t), 2,48 (1H, d), 2,40-2,14 (3H, m), 2,07-1,97 (1H, m), 1,87 (1H, d), 1,83-1,72 (2H, m), 1,72-1,65 (1H, m), 1,63-1,57 (1H, m), 1,52-1,44 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,12-1,03 (2H, m), 1,00 (3H, s), 0,98-0,92 (2H, m). APCI-MS m/z: 608 [MH⁺].

Ejemplo 196

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-

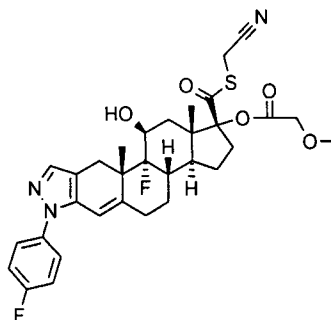
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 148 y bromofluorometano.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,19 (1H, bs), 6,08-5,60 (2H, m), 4,48 (1H, bs), 3,34 (1H, d), 2,99 (1H, m), 2,80 (1H, d), 2,61 (1H, t), 2,50 (1H, d), 2,41-2,30 (2H, m), 2,30-2,15 (2H, m), 2,06-1,94 (1H, m), 1,90 (1H, d), 1,85-1,72 (2H, m), 1,72-1,65 (1H, m), 1,60-1,52 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,35-1,30 (1H, m), 1,13-1,01 (2H, m), 0,99 (3H, s), 0,96-0,91 (2H, m). APCI-MS m/z: 601 [MH⁺].

10

Ejemplo 197



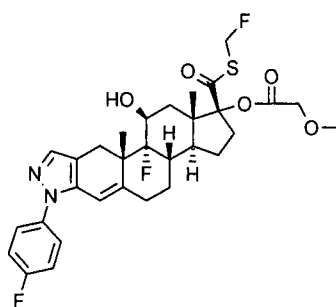
Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 149 y 2-bromoacetronitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m), 7,16 (2H, t), 6,18 (1H, bs), 4,48 (1H, bs), 4,09 (2H, m), 3,82 (1H, d, AB), 3,57 (1H, d, AB), 3,46 (3H, s), 3,32 (1H, d), 3,03 (1H, m), 2,79 (1H, d), 2,61 (1H, t), 2,46 (1H, d), 2,40-2,24 (2H, m), 2,24-2,01 (2H, m), 1,89-

297

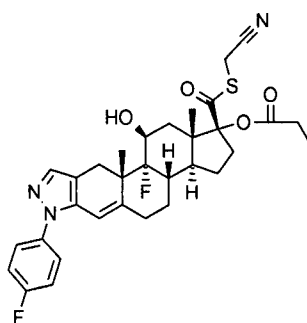
1,68 (3H, m), 1,65-1,53 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,02 (3H, s). APCI-MS m/z: 612 [MH⁺].

Ejemplo 198

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 149 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m), 7,16 (2H, t), 6,18 (1H, bs), 6,08-5,61 (2H, m), 4,48 (1H, bs), 4,09 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,32 (1H, d), 3,05 (1H, m), 2,79 (1H, d), 2,60 (1H, t), 2,48 (1H, d), 2,40-2,24 (2H, m), 2,24-2,01 (2H, m), 1,88 (1H, d), 1,84-1,70 (2H, m), 1,60-1,43 (2H, m), 1,44 (1H, m), 1,41 (3H, s), 1,34 (1H, m), 1,00 (3H, s). APCI-MS m/z: 605 [MH⁺].

Ejemplo 199

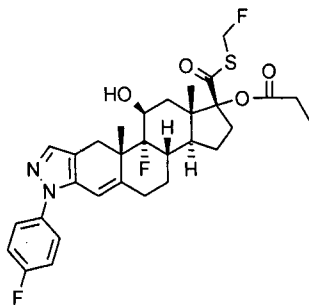
Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 150 y 2-bromoacetonitrilo.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,42 (3H, m), 7,16 (2H, t), 6,18 (1H, bs), 4,49 (1H, bs), 3,81 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,33 (1H, d), 2,99 (1H, m), 2,80 (1H, d), 2,61 (1H, t), 2,51 (1H, d), 2,46-2,29 (4H, m), 2,24-2,13 (1H, m), 2,09-1,97 (1H, m), 1,86 (1H, d), 1,83-1,71 (2H, m), 1,66-1,50 (2H, m), 1,41 (3H, s), 1,36 (1H, m), 1,16 (3H, t), 1,00 (3H, s). APCI-MS m/z: 596 [MH⁺].

10

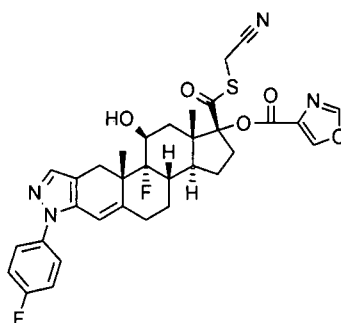
Ejemplo 200



Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(Fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

15 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 150 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,18 (1H, bs), 6,09-5,60 (2H, m), 4,48 (1H, bs), 3,33 (1H, d), 3,02 (1H, m), 2,80 (1H, d), 2,65-2,48 (2H, m), 2,46-2,29 (4H, m), 2,30-2,15 (1H, m), 2,10-1,95 (1H, m), 1,89 (1H, d), 1,85-1,70 (2H, m), 1,66-1,50 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,99 (3H, s). APCI-MS m/z: 589 [MH⁺].

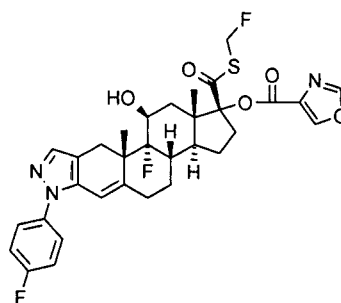
Ejemplo 201

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

- 5 El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 151 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,50-7,42 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,19 (1H, bs), 4,55 (1H, bs), 3,84 (1H, d, AB), 3,54 (1H, d, AB), 3,36 (1H, d), 3,08 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,69-2,55 (2H, m), 2,44-2,13 (4H, m), 1,94 (1H, d), 1,89-1,71 (2H, m), 1,63-1,48 (2H, m), 1,46 (1H, m), 1,44 (3H, s), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 635 [MH⁺].

10

Ejemplo 202

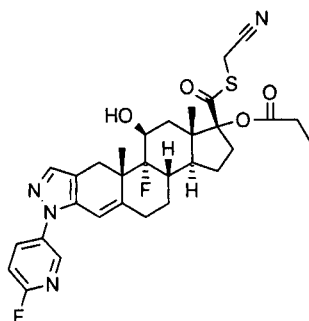
1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(Fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

300

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 151 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,50-7,42 (3H, m), 7,17 (2H, t), 6,19 (1H, bs), 6,10-5,58 (2H, m), 4,55 (1H, bs), 3,36 (1H, d), 3,11 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,68-2,54 (2H, m), 2,45-2,26 (3H, m), 2,25-2,13 (1H, m), 1,98 (1H, d), 1,89-1,71 (2H, m), 1,65-1,48 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,38 (1H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 628 [MH⁺].

Ejemplo 203

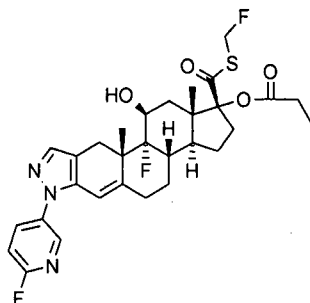


Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento en el Ejemplo 11 a partir del Intermediario 153 y 2-bromoacetónitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,07 (1H, m), 6,18 (1H, s), 4,48 (1H, bs), 3,81 (1H, d, AB), 3,55 (1H, d, AB), 3,33 (1H, d), 3,00 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,63 (1H, t), 2,50 (1H, d), 2,45-2,24 (5H, m), 2,25-2,13 (1H, m), 2,10-1,97 (1H, m), 1,86 (1H, d), 1,83-1,71 (2H, m), 1,66-1,50 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,35 (1H, bs), 1,16 (3H, t), 1,01 (3H, s). APCI-MS m/z: 597 [MH⁺].

301

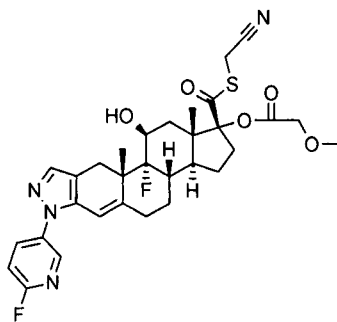
Ejemplo 204

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(Fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del

5 Intermediario 153 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,07 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,10-5,60 (2H, m), 4,47 (1H, bs), 3,33 (1H, d), 3,03 (1H, m), 2,81 (1H, d), 2,62 (1H, t), 2,52 (1H, d), 2,45-2,14 (6H, m), 2,07-1,96 (1H, m), 1,89 (1H, d), 1,84-1,71 (2H, m), 1,66-1,54 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,35 (1H, bs), 1,17 (3H, t), 0,99 (3H, s). APCI-MS
10 m/z: 590 [MH⁺].

Ejemplo 205

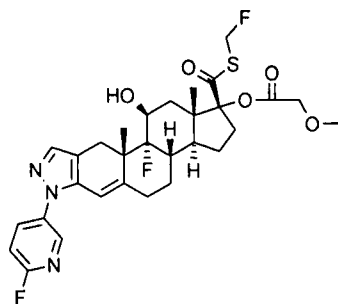
Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

15

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 154 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,07 (1H, m), 6,18 (1H, s), 4,48 (1H, bs), 4,08 (2H, m, AB), 3,82 (1H, d), 3,56 (1H, d), 3,46 (3H, s), 3,33 (1H, d), 3,03 (1H, m), 2,81 (1H, d), 2,62 (1H, t), 2,47 (1H, d), 2,42-2,24 (2H, m), 2,24-2,01 (2H, m), 1,92-1,71 (3H, m), 1,68-1,45 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,37 (1H, bs), 1,02 (3H, s). APCI-MS m/z: 613 [MH⁺].

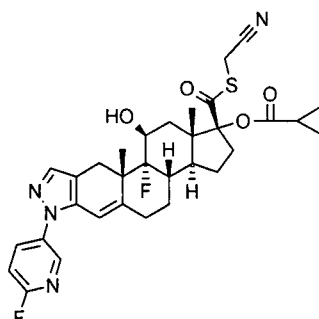
Ejemplo 206



Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 154 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,07 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,10-5,61 (2H, m), 4,48 (1H, bs), 4,08 (2H, m, AB), 3,47 (3H, s), 3,33 (1H, d), 3,06 (1H, m), 2,81 (1H, d), 2,62 (1H, t), 2,49 (1H, d), 2,42-2,24 (2H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 2,14-2,01 (1H, m), 1,95-1,71 (3H, m), 1,66-1,44 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,30 (1H, bs), 1,01 (3H, s). APCI-MS m/z: 606 [MH⁺].

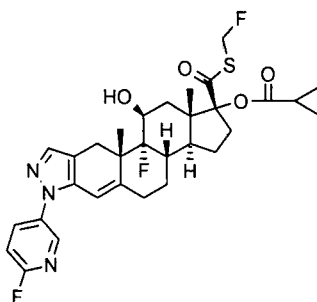
Ejemplo 207

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del

5 Intermediario 155 y 2-bromoacetronitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,08 (1H, m), 6,18 (1H, s), 4,49 (1H, bs), 3,80 (1H, d, AB), 3,54 (1H, d, AB), 3,34 (1H, d), 2,97 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,62 (1H, t), 2,49 (1H, d), 2,41-2,25 (2H, m), 2,24-2,14 (1H, m), 2,09-1,96 (1H, m), 1,91-1,73 (3H, m), 1,73-1,64 (1H, m), 1,61-1,45 (2H, m), 1,42 (4H, s), 1,12-1,02 (2H, m), 1,00 (3H, s), 0,98-0,93 (2H, m). APCI-MS m/z: 609 [MH⁺].

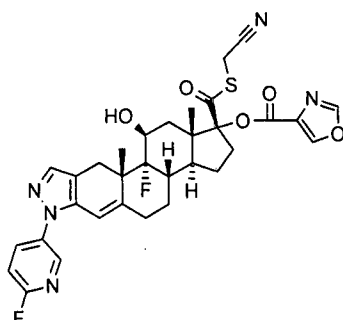
Ejemplo 208

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 155 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,07 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,08-5,60 (2H, m), 4,48 (1H, bs), 3,34 (1H, d), 3,00 (1H, m), 2,82 (1H, d), 2,63 (1H, t), 2,51 (1H, d), 2,43-2,14 (3H, m), 2,07-1,95 (1H, m), 1,91 (1H, d), 1,87-1,73 (2H, m), 1,73-1,64 (1H, m), 1,61-1,45 (2H, m), 1,42 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,14-1,01 (2H, m), 0,99 (3H, s), 0,97-0,90 (2H, m). APCI-MS m/z: 602 [MH⁺].

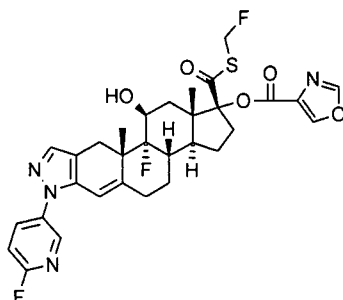
Ejemplo 209



1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 156 y 2-bromoacetonitrilo.

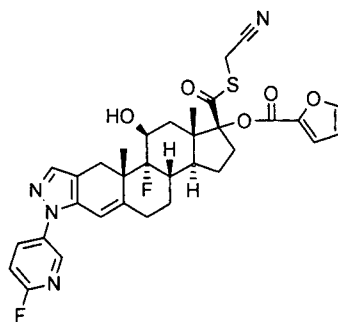
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,96 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,08 (1H, m), 6,18 (1H, s), 4,55 (1H, bs), 3,84 (1H, d, AB), 3,54 (1H, d, AB), 3,37 (1H, d), 3,08 (1H, m), 2,83 (1H, d), 2,71-2,56 (2H, m), 2,48-2,26 (3H, m), 2,26-2,14 (1H, m), 1,95 (1H, d), 1,89-1,72 (2H, m), 1,67-1,48 (2H, m), 1,46 (1H, m), 1,44 (3H, s), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 636 [MH⁺].

Ejemplo 210

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 156 y bromofluorometano.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (1H, s), 8,28 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,95 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,08 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,11-5,56 (2H, m), 4,55 (1H, bs), 3,36 (1H, d), 3,10 (1H, m), 2,83 (1H, d), 2,71-2,56 (2H, m), 2,48-2,26 (3H, m), 2,25-2,12 (1H, m), 1,99 (1H, d), 1,90-1,72 (2H, m), 1,70-1,48 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,37 (1H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z : 629 $[\text{MH}^+]$.

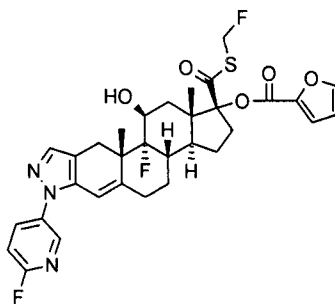
Ejemplo 211

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 157 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 6,55 (1H, m), 6,19 (1H, s), 4,55 (1H, bs), 3,85 (1H, d, AB), 3,53 (1H, d, AB), 3,38 (1H, d), 3,07 (1H, m), 2,84 (1H, d), 2,70-2,56 (2H, m), 2,48-2,26 (3H, m), 2,25-2,12 (1H, m), 1,94 (1H, d), 1,89-1,73 (2H, m), 1,69-1,50 (2H, m), 1,46 (1H, m), 1,44 (3H, s), 1,07 (3H, s). APCI-MS m/z: 635 [MH⁺].

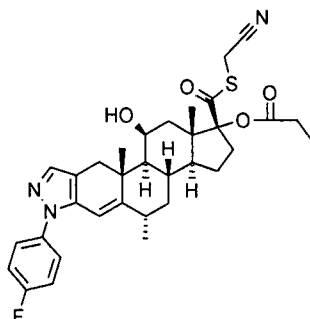
Ejemplo 212



Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{{(Fluorometil)sulfanil}carbonil}-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 157 y bromofluorometano.

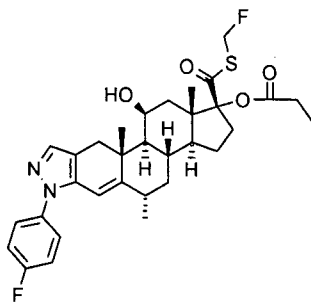
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,07 (1H, dd), 6,54 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,12-5,58 (2H, m), 4,54 (1H, bs), 3,38 (1H, d), 3,09 (1H, m), 2,84 (1H, d), 2,71-2,56 (2H, m), 2,45-2,28 (3H, m), 2,24-2,10 (1H, m), 1,97 (1H, d), 1,89-1,72 (2H, m), 1,69-1,47 (2H, m), 1,44 (3H, s), 1,37 (1H, m), 1,06 (3H, s). APCI-MS m/z: 628 [MH⁺].

Ejemplo 213

Propanoato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 160 y 2-bromoacetnitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,42 (3H, m), 7,18 (2H, t), 6,13 (1H, s), 4,58 (1H, bs), 3,79 (1H, d, AB), 3,56 (1H, d, AB), 3,05-2,92 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, bs), 2,37 (2H, q), 2,17-2,05 (2H, m), 2,02-1,91 (3H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,67-1,57 (1H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,25 (1H, d), 1,19-1,13 (4H, m), 1,11 (3H, d), 1,01 (3H, s), 0,86 (1H, q). APCI-MS m/z: 592 [MH⁺].

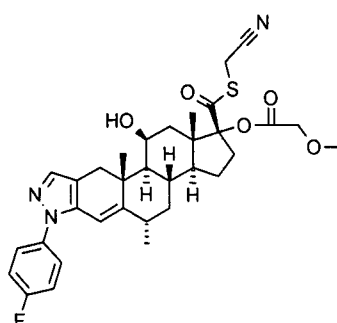
Ejemplo 214

Propanoato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 160 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,45 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,18 (2H, t), 6,13 (1H, s), 6,06-5,61 (2H, m), 4,57 (1H, bs), 3,07-2,95 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, bs), 2,37 (2H, q), 2,17-2,05 (2H, m), 2,02-1,91 (3H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,69-1,57 (1H, m), 1,54-1,42 (1H, m), 1,34 (3H, s), 1,26 (1H, d), 1,20-1,07 (7H, m), 1,00 (3H, s), 0,86 (1H, q). APCI-MS m/z: 585 [MH⁺].

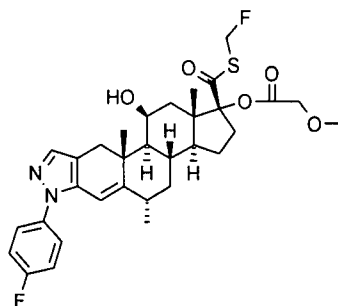
Ejemplo 215



Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[cianometil]sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 161 y 2-bromoacetronitrilo.

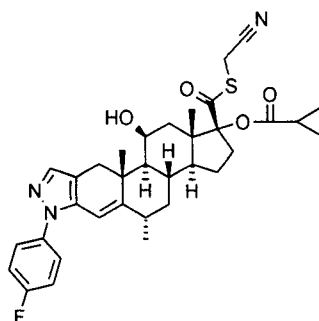
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,45 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,18 (2H, t), 6,13 (1H, s), 4,57 (1H, bs), 4,06 (2H, s), 3,79 (1H, d, AB), 3,58 (1H, d, AB), 3,45 (3H, s), 3,07-2,95 (2H, m), 2,76 (1H, d), 2,52 (1H, bs), 2,17-1,91 (5H, m), 1,90-1,77 (1H, m), 1,65-1,45 (2H, m), 1,33 (3H, s), 1,25 (1H, d), 1,17 (1H, m), 1,11 (3H, d), 1,02 (3H, s), 0,85 (1H, q). APCI-MS m/z: 608 [MH⁺].

Ejemplo 216

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(Fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del
5 Intermediario 161 y bromofluorometano.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,44 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,18 (2H, t), 6,13 (1H, s), 6,05-5,62 (2H, m), 4,56 (1H, bs), 4,07 (2H, s), 3,46 (3H, s), 3,09-2,94 (2H, m), 2,76 (1H, d), 2,52 (1H, bs), 2,17-1,90 (5H, m), 1,89-1,75 (1H, m), 1,67-1,55 (1H, m), 1,54-1,43 (1H, m), 1,33 (3H, s), 1,25 (1H, d), 1,15 (1H, d), 1,11 (3H, d), 1,01 (3H, s), 0,85 (1H, q). APCI-MS m/z : 601 $[\text{MH}^+]$.
10

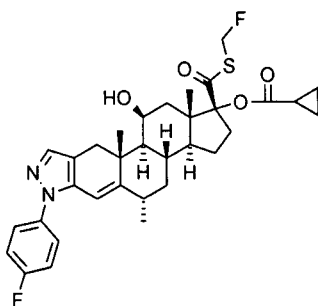
Ejemplo 217

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 162 y 2-bromoacetonitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,42 (3H, m), 7,18 (2H, t), 6,13 (1H, s), 4,59 (1H, bs),
3,77 (1H, d, AB), 3,56 (1H, d, AB), 3,05-2,89 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, bs), 2,19-
2,05 (2H, m), 2,02-1,91 (3H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,71-1,60 (2H, m), 1,54-1,40 (1H, m),
1,34 (3H, s), 1,26 (1H, d), 1,18 (1H, bs), 1,11 (3H, d), 1,07-0,99 (5H, m), 0,97-0,81 (3H,
m). APCI-MS m/z: 604 [MH⁺].

10 **Ejemplo 218**



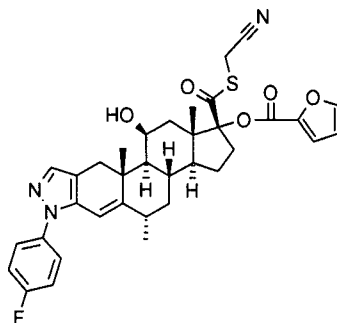
Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(fluorometil)sulfanil] carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 162 y bromofluorometano.

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,45 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,18 (2H, t), 6,13 (1H, s),
6,06-5,61 (2H, m), 4,58 (1H, bs), 3,05-2,93 (2H, m), 2,77 (1H, d), 2,52 (1H, bs), 2,19-2,05
(2H, m), 2,04-1,90 (3H, m), 1,90-1,77 (1H, m), 1,72-1,59 (2H, m), 1,53-1,42 (1H, m), 1,34
(3H, s), 1,26 (1H, d), 1,14-1,09 (4H, m), 1,07-0,98 (5H, m), 0,96-0,82 (3H, m). APCI-MS
20 m/z: 597 [MH⁺].

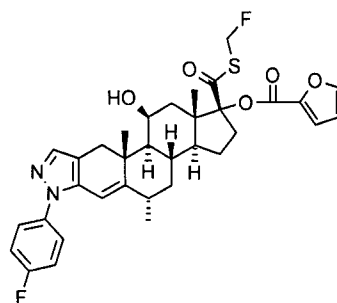
311

Ejemplo 219

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 163 y 2-bromoacetronitrilo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, s), 7,52-7,42 (3H, s), 7,24 (1H, d), 7,18 (2H, t), 6,55 (1H, s), 6,13 (1H, s), 4,64 (1H, bs), 3,81 (1H, d, AB), 3,54 (1H, d, AB), 3,12-2,99 (2H, m), 2,82 (1H, d), 2,54 (1H, bs), 2,25 (1H, d), 2,20-2,09 (2H, m), 2,05 (1H, d), 2,00-1,91 (1H, m), 1,90-1,79 (1H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,60-1,48 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,32 (1H, d), 1,22 (1H, bs), 1,11 (3H, d), 1,07 (3H, s), 0,88 (1H, q). APCI-MS m/z: 630 [MH⁺].

Ejemplo 220

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo

15

El compuesto se preparó de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir del Intermediario 163 y bromofluorometano.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (1H, s), 7,50-7,44 (3H, s), 7,23 (1H, d), 7,18 (2H, t),
5 6,54 (1H, m), 6,14 (1H, s), 6,08-4,54 (2H, m), 4,64 (1H, bs), 3,14-2,99 (2H, m), 2,82 (1H,
d), 2,53 (1H, bs), 2,27 (1H, d), 2,20-2,04 (3H, m), 2,01-1,90 (1H, m), 1,90-1,80 (1H, m),
1,80-1,68 (1H, m), 1,57-1,46 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,32 (1H, d), 1,17 (1H, bs), 1,11 (3H,
d), 1,06 (3H, s), 0,88 (1H, q). APCI-MS m/z: 623 [MH⁺].

10 **Ensayo del receptor de glucocorticoides humano (GR)**

El ensayo se basa en un kit comercial de Panvera/Invitrogen (Parte número P2893). La tecnología del ensayo es polarización de fluorescencia. El kit utiliza GR humano recombinante (Panvera, Número de cat. P2812), trazador etiquetado Fluoromone™ (GS Red, Panvera, Número de cat. P2894) y un polipéptido estabilizador 10X (Panvera,
15 Número de cat. P2815). Los reactivos de GR y péptidos estabilizadores se almacenan a -70°C mientras que el GS Red se almacena a -20°C. El kit también incluye DTT 1M (Panvera, Número de cat. P2325, almacenado a -20°C) y solución amortiguadora de selección de GR 10X (Panvera, Número de cat. P2814, almacenada a -70°C inicialmente pero una vez descongelada se almacenó a temperatura ambiente). Evitar la
20 congelación/descongelación repetida para todos los reactivos. La solución amortiguadora de selección de GR 10X comprende fosfato de potasio 100mM, molibdato de sodio 200mM, EDTA 1mM y 20% de DMSO.

Se agregaron los compuestos de prueba (1μL) y testigos (1μL) en 100% de DMSO a placas
25 de 384 pocillos de poliestireno negras (fondo plano negro de bajo volumen Greiner, número de cat. 784076). 0% testigo fue 100%DMSO y 100% testigo fue 10μM dexametasona. Se agregó la solución de fondo (8μL; solución amortiguadora de ensayo 10X, péptido estabilizador, DTT y agua MQ helada) a los pocillos de fondo. Se agregó solución de GS Red (7μL; solución amortiguadora de ensayo 10X, péptido estabilizador,
30 DTT, GS Red y agua helada) a todos los pocillos, excepto a los pocillos de fondo. Se agregó la solución de GR (7μL; solución amortiguadora de ensayo 10X, péptido

estabilizador, DTT, GR y agua helada) a todos los pocillos. La placa se selló y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 2 horas. La placa se leyó en un lector de placas Analyst (LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation) u otro lector de placas similar capaz de registrar la polarización de fluorescencia (longitud de onda de excitación 530 nm, longitud de onda de emisión 590 nm y un espejo dicróico a 561 nm). Los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando un modelo 205 Xlfit y se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo No.	Inhibición de unión a GR, CI ₅₀ (nM)	Ejemplo No.	Inhibición de unión de GR, CI ₅₀ (nM)
1	7,6	2	7,4
3	15	4	5,9
5	15	6	5,9
7	5,6	8	4,7
9	9,4	10	3,2
11	3,8	12	5,8
13	3,1	14	3,6
15	3,7	16	3,4
17	4,8	18	4,1
19	3,7	20	7,7
21	2,7	22	3,9
23	13	24	5,1
25	10	26	4,3
27	3	28	4,2
29	5,7	30	3,1
31	4,5	32	1,6
33	2,7	34	1,7

Ejemplo No.	Inhibición de unión a GR, CI ₅₀ (nM)	Ejemplo No.	Inhibición de unión de GR, CI ₅₀ (nM)
35	5	36	2,5
37	5,7	38	5,7
39	3,3	40	2,9
41	4,1	42	3,2
43	2,7	44	2,9
45	3,4	46	3,9
47	2,5	48	4,9
49	3,5	50	5,8
51	6,9	52	6,4
53	9	54	7,3
55	7	56	6,5
57	3,8	58	5,5
59	3,9	60	4,5
61	8,3	62	2,2
63	3,3	64	5,8
65	2,6	66	3,3
67	38	68	12
69	3	70	3,8
71	13	72	17
73	6,4	74	22
75	7,2	76	35
77	22	78	12

Ejemplo No.	Inhibición de unión a GR, CI ₅₀ (nM)	Ejemplo No.	Inhibición de unión de GR, CI ₅₀ (nM)
79	4,2	80	4,2
81	4,5	82	8,5
83	18	84	5
85	6,3	86	3,5
87	5,3	88	13
89	6,9	90	4,6
91	3,7	92	4
93	5,6	94	5,9
95	4,7	96	-
97	2,1	98	3,1
99	2,1	100	2,7
101	29	102	8,2
103	6,4	104	4,2
105	6,1	106	160
107	59	108	6,6
109	4,1	110	6,7
111	6,3	112	18
113	11	114	16
115	10	116	6,9
117	7	118	18
119	4,6	120	7
121	6,6	122	1,3

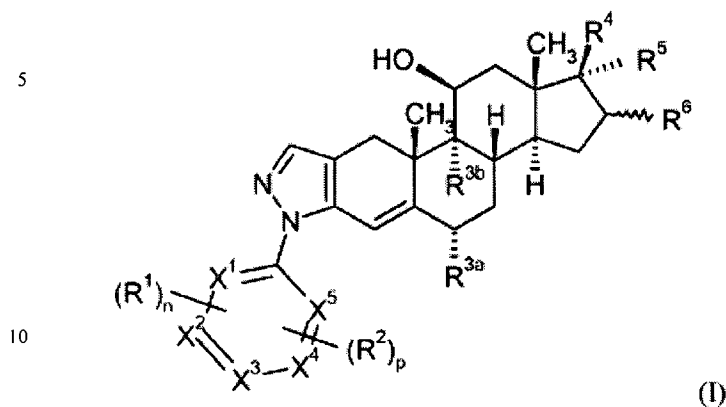
Ejemplo No.	Inhibición de unión a GR, CI ₅₀ (nM)	Ejemplo No.	Inhibición de unión de GR, CI ₅₀ (nM)
123	5,4	124	2,4
125	4,7	126	2,7
127	3,7	128	3,8
129	-	130	5,9
131	4,1	132	4
133	3,4	134	2,9
135	7,6	136	4,5
137	2,8	138	3,8
139	3,5	140	2,3
141	13	142	1,6
143	1,5	144	3,8
145	3,2	146	3,4
147	-	148	-
149	5	150	21
151	1,5	152	7
153	2,4	154	5,9
155	1,9	156	1,3
157	1,1	158	2,4
159	3,6	160	2,1
161	1,3	162	1,8
163	1,7	164	1,4
165	3,8	166	5,8

Ejemplo No.	Inhibición de unión a GR, CI ₅₀ (nM)	Ejemplo No.	Inhibición de unión de GR, CI ₅₀ (nM)
167	5,6	168	5,3
169	-	170	-
171	-	172	-
173	-	174	34
175	18	176	11
177	7,5	178	7,6
179	-	180	-
181	-	182	-
183	-	184	1,7
185	2,7	186	2,3
187	2,3	188	1,2
189	5	190	3,7
191	-	192	-
193	3,3	194	2,3
195	4,7	196	14
197	3,3	198	2,6
199	4,6	200	14
201	5,3	202	5,8
203	2,3	204	3,3
205	1,4	206	2,5
207	3,3	208	3,4
209	3,6	210	2

Ejemplo No.	Inhibición de unión a GR, CI ₅₀ (nM)	Ejemplo No.	Inhibición de unión de GR, CI ₅₀ (nM)
211	2,2	212	2,1
213	11	214	49
215	51	216	8,8
217	-	218	-
219	-	220	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



donde

- X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 representa cada uno independientemente CH o un átomo de
- 15 nitrógeno, siempre que no más de dos de X^1, X^2, X^3, X^4 y X^5 puedan representar simultáneamente un átomo de nitrógeno;
- n y p representa cada uno independientemente 0 ó 1;
- R^1 representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;
- R^2 representa un átomo de halógeno, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)-S-CH_2CN$, $-C(O)-S-CH_3$,
- 20 $-C(O)$ -heterociclilo, $-SO_2CH_3$, un grupo alquenilo C_2-C_6 o un grupo metilo opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, metoxi, $-OCH_2CH=CH_2$ o $-NR^7R^8$;
- R^{3a} representa un átomo de hidrógeno o grupo metilo y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o flúor;
- R^4 representa $-C(O)-S-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)-Y-CH(R^{11})-R^9$ o
- 25 $-C(O)-CH(R^{11})-Y-R^9$;
- R^5 representa hidroxilo, $-OCH_2SCH_3$, $-O-C(O)-R^{10}$, $-O-C(O)-NH-R^{10}$, $-O-C(O)-O-R^{10}$ u $-O-C(O)-S-R^{10}$;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo, y cuando R^5 es diferente a un grupo hidroxilo, R^6 puede representar adicionalmente un grupo hidroxilo;

R^7 y R^8 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_3 o hidroxialquilo C_1 - C_3 , o

5 R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que opcionalmente contiene un heterogrupa de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, $S(O)_m$ y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquilo C_1 - C_3 e hidroxialquilo C_1 - C_3 ;

10 m es 0, 1 ó 2;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $>NH$;

R^9 representa hidrógeno, halógeno, ciano, $-S-CN$, $-C(O)N(R^{12})_2$, alcóxicarbonilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 carbonilo (opcionalmente sustituido por $-OC(O)CH_3$), alquilcarboniloxi C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 tio, $-C(O)-S$ -alquilo C_1 - C_6 ,
15 $-C(=CH_2)-O-CH_2OCH_3$, alquil C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 o cicloalquilo C_3 - C_7 , estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcóxi C_1 - C_4 y alquil C_1 - C_4 carboniloxi;

R^{10} representa alquilo C_1 - C_6 (opcionalmente sustituido por halógeno, alcóxi C_1 - C_4 ,
20 alquil C_1 - C_4 carboniloxi o cicloalquilo C_3 - C_7) o un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, pudiendo dicho sistema de anillo estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , hidroxialquilo C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_6 , haloalcóxi C_1 - C_6 , alquil
25 C_1 - C_6 tio, alquil C_1 - C_6 sulfinilo, alquil C_1 - C_6 sulfonilo, alquil C_1 - C_6 carbonilo, alquil

C₁-C₆ carboniloxi, alcoxi C₁-C₆ carbonilo, amino (-NH₂), carboxamido (-CONH₂),
(mono) alquil C₁-C₆ amino, (di) alquil C₁-C₆ amino y fenilo;

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

cada R¹² representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

- 5 con la condición de que cuando R⁴ representa -C(O)CH₂OH, -C(O)CH₂OC(O)C₂H₅ o -
C(O)CH₂Cl, X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ representa cada uno CH y R⁵ representa -O-C(O)-R¹⁰
donde R¹⁰ representa alquilo C₁-C₆, entonces al menos uno de R¹ y R² está presente;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 10 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X¹, X², X³, X⁴ y X⁵
representa cada uno CH.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde
n es 1 y R¹ representa un átomo de halógeno.

15

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en
donde R^{3a} representa un átomo de hidrógeno y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en
20 donde R⁴ representa -C(O)-Y-CH(R¹¹)-R⁹ o -C(O)-CH(R¹¹)-Y-R⁹.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en
donde Y representa un átomo de oxígeno o azufre.

- 25 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en
donde R⁹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, -S-CN, -C(O)N(R¹²)₂, alcoxi C₁-C₂
carbonilo, alquil C₁-C₂ carbonilo (opcionalmente sustituido por -OC(O)CH₃),
alquil C₁-C₂ carboniloxi, alcoxi C₁-C₂, alquil C₁-C₂ tio, -C(O)-S-alquilo C₁-C₂, -C(=CH₂)-
O-CH₂OCH₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, estando
30 los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que se

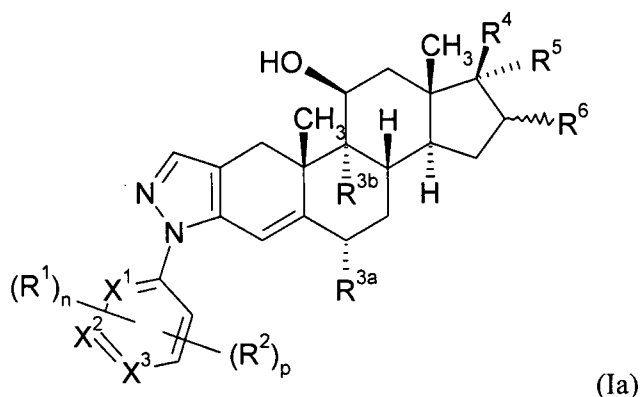
seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, hidroximetilo, alcoxi C₁-C₄ y alquil C₁-C₄ carboniloxi.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁹ representa hidrógeno, halógeno, ciano, metilo e hidroximetilo.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R⁵ representa hidroxilo, -OCH₂SCH₃, -O-C(O)-R¹⁰ u -O-C(O)-O-R¹⁰.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R¹⁰ representa un sistema de anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o insaturado de 3 a 6 miembros, estando el sistema de anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de ciano, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄.

11. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ia)



donde

20 X¹, X² y X³ representa cada uno CH o, como alternativa, uno de X¹, X² y X³ puede representar adicionalmente un átomo de nitrógeno;

n y p representa cada uno independientemente 0 ó 1;

R¹ representa un átomo de halógeno o un grupo metilo o metoxi;

R^2 representa $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, un átomo de halógeno o un grupo metilo opcionalmente sustituido por un hidroxilo o un grupo $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^{3a} representa un átomo de hidrógeno y R^{3b} representa un átomo de hidrógeno o flúor;

5 R^4 representa $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-\text{CH}_2\text{R}^9$;

R^5 representa un grupo $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ u $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{R}^{10}$;

R^6 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un hidroxilo o un grupo metilo;

R^7 y R^8 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, o un grupo
10 alquilo C_1-C_3 o un grupo hidroxialquilo C_1-C_3 , o

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado o parcialmente saturado que opcionalmente contiene un heterogrupos de anillo adicional seleccionado de nitrógeno, $\text{S}(\text{O})_m$ y oxígeno, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente
15 seleccionado de hidroxilo, alquilo C_1-C_3 e hidroxialquilo C_1-C_3 ;

m es 0, 1 ó 2;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre o un grupo $>\text{NH}$;

R^9 representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo metilo o ciano; y

R^{10} representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado
20 de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxilo, hidroxilo, oxo, nitro, ciano, mercapto, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 tio, alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo, alquil C_1-C_6 carbonilo, alquil C_1-C_6 carboniloxi, alcoxi C_1-C_6 carbonilo, amino, carboxamido,
25 (mono) alquil C_1-C_6 amino, (di) alquil C_1-C_6 amino y fenilo.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es:

4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil) tio] carbonil } -7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
 ilo;

4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil) tio] carbonil } -7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
 ilo;

4-Metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[(Etiltio)carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil) tio] carbonil} -7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
 ilo;

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
[(etiltio)carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

4-Metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil) tio] carbonil } -7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
 ilo;

2-Furoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Furoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[{(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-
{[(4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]oxi}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Propionato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-
5 fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{(2-
metoxi-
2-oxoetil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(1-cianoetil)tio]carbonil}-7-(4-
fluoro-
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(2-amino-2-oxoetil)tio]carbonil}-
7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-
{[(metoxi-
metil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{(2-
hidroxietil)
tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(2-cianoetil)tio]carbonil}-7-(4-
fluoro-
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil

-1-{{[(2-oxopropil)tio]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(4-hidroxi-

but-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-

fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1-[(prop-2-in-1-iltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1-[(metiltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]tio}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,

12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1-[(prop-2-en-1-iltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(3-hidroxi-

propil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(ciclopropilmetil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,

12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(2-fluoroetil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Fluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Fluoroacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(Acetiloxi)acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(4-hidroxi-but-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{{(2-oxopropil)tio]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro

ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-

fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{[(4-hidroxibut-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{[(4-hidroxibut-2-in-1-il)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Tiazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-
hidroxi-1-{[(2-hidroxi-
etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-
10a,12a-dimetil-
1-{[(2-oxopropil)tio]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidro-
ciclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluoro-
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-
fluorofenil)-11-hidroxi-1-{[(2-hidroxi-
etil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

2-Metilfuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[[(2-hidroxi-etil)tio]carbonil]-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)tio]carbonil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradeca-

hidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metilfuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[2-hidroxi-etil]tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[cianometil]tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[fluorometil]tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Isoxazol-5-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[[2-hidroxi-etil]tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metoxipropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[cianometil]tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

3-Metoxipropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[fluorometil]tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metiltio)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1-[(furan-2-il-carbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de metilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(etoxicarbonil)oxi]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(cianometil);

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(1-metiletoxi)carbonil]oxi-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(cianometil);

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(metilcarbamoil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-N,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxamida;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3-bromofenil)-1-[(fluorometil)tio]carbonil-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,10aR,11S,12aS)-7-(3-etenilfenil)-1-[(fluorometil)tio]carbonil-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(cianometil)tio]carbonil-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(metoximetil)fenil]-1-[(fluorometil)tio]carbonil-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-

1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil) tio] carbonil} -7-[4-fluoro-
 3-(fluorometil) fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo ;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-
 (fluorometil) fenil]-1-
 {[(fluorometil) tio] carbonil} -11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
 10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo ;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil) tio] carbonil} -7-{4-fluoro-
 3-[(prop-2-en-1-iloxi) metil] fenil} -11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,
 4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
 1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-[(prop-2-en-
 1-iloxi) metil] fenil} -
 11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-(metilcarbamoil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,
 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil) fenil]-
 1-[(furan-2-ilcarbonil) oxil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de
 cianometilo;

Furan-2-carboxilato (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil) tio] carbonil} -
 7-[4-fluoro-
 3-(hidroximetil) fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-
 (hidroximetil) fenil]-1-
 {[(fluorometil) tio] carbonil} -11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,
 10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(metilsulfanil)metil]sulfanil}carbonil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

5 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(tiocianatometil)sulfanil]carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

10 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(2,3-dihidroxiopropil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(3-metoxipropil)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-15 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(3-cianopropil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-20 ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{[3-(Acetiloxi)-2-oxopropil]sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

25 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{[2-(metoximetoxi)prop-2-en-1-il]sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-{{(2-oxopropil)sulfanil}carbonil}-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(2-amino-2-oxoetil)sulfanil}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

5 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-hidroxietyl)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

10 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(3-hidroxiopropil)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(metoximetil)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-15 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-({[(acetiloxi)metil]sulfanil}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-20 ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-({[2-(acetiloxi)etil]sulfanil}carbonil)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

25 Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-{{(2-hidroxiopropil)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30 Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-{{(metoximetil)sulfanil}carbonil}-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)sulfanil}carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(fluorometil)tio}carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio}carbonil}-7-(2,4-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio}carbonil}-7-(3,5-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)tio}carbonil}-7-(3,4-difluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de etilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(furan-2-ilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{{(cianometil)sulfanil}carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-[4-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(3,5-difluorofenil)-1-
{[(dimetilcarbamoil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

5 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-7-[3-(metoxicarbonil)fenil]-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

10 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

15 2-Metilpropanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

3-Metilbutanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
20 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

Ciclobutanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
25 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

Ciclopentilacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
30 1-ilo;

Tiofeno-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

5-Metilisoxazol-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo;

10 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-({[(metilsulfanil)metil]sulfanil}carbonil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-

15 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)metoxi]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de (metilsulfanil)metilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(acetiloxi)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-

20 10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de 2-(etilsulfanil)-2-oxoetilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-(hidroxiacetil)-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

25 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(acetilsulfanil)acetil]-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-

30 dimetil-1-[(metilsulfanil)acetil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-
[(metilsulfanil)metoxi]1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(fluorometil);

5 Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

10 Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-
fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

15 (2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

 Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-
11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,
10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

20 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1-(tiocianatoacetil)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(etilsulfanil)acetil]-7-(4-fluoro
fenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

25 2-Metiltetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

30 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-(Cloroacetil)-7-(4-fluorofenil)-11-
hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetra
decahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a, 12a-dimetil-1-[(metildisulfanil)acetil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metoxiciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
5 {[(cianometil)sulanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

Tetrahidro-2H-piran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11, 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
 1-ilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
 1-ilo;

Tetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
 1-ilo;

20 Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-1-
 {(fluorometil)tio}carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,
 4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
 1-ilo;

25 Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)tio]carbonil}-7-
[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,
10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo ;

Furan-2-carboxilato de (1R,2R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {{{(cianometil)tio}carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-2,10a,12a-trimetil-
 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
 ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-1,2,3,3a,3b, 4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta [5,6] nafto[1,2-
f]indazol-1-ilo;

5 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-7-[4-fluoro-3-
(hidroximetil)fenil]-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4, 5,7,10, 10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

1-Cianociclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
10 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

Tetrahidrofuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
15 1-ilo;

Tetrahidrofuran-3-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12, 12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

20 Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-piridin-2-il-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(5-cloropiridin-2-
25 il)-1-{[(fluorometil) sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a, 10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-
dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b, 11,12,12a-
30 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-1-[(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

10 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

15 Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-

20 hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-1-[(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

25 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

30 1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

10 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(metoximetil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

15 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(cianometil);

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-

20 f]indazol-1-carbotioato de S-metilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

25 Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-

30 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

5 Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

10 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-
10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

15 Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-
(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-
7-(3-{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
20 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-{4-fluoro-3-
[(metilsulfanil)carbonil]fenil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
25 ilo;

1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

30 1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1-Metil-1H-pirrol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-

5 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

{[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

10 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-1,11-dihidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carbotioato de S-(fluorometil);

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-

15 {[(fluorometil)tio]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-

1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-

20 {[(metoximetil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Acetato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-

{[(2-hidroxietil)tio]carbonil}-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-

25 dimetil-7-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-

dimetil-7-piridin-2-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

30 (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-[(ciclopropilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-10a,12a-

dimetil-7-piridazin-4-il-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-

tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-carboxilato de cianometilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

5 (2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-
fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-1-[(2-hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
10 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

(2R)-Tetrahidrofuran-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-7-(6-
fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1-[(metilsulfanil)carbonil]-
15 1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-
20 ilo;

Ciclopropano carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-11-Hidroxi-1-[(2-
hidroxietil)sulfanil]carbonil}-10a,12a-dimetil-7-pirazin-2-il-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

25 1-Metil-1H-imidazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

1-Metil-1H-imidazol-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
30 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-
1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-
1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[fluorometil]sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(cianometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(4-fluorofenil)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-
 tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-{{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-
10b-fluoro-
7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonil]-10b-fluoro-7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
 7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

1,3-Oxazol-4-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,10aS,10bR,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-10b-fluoro-
7-(6-fluoropiridin-3-il)-11-hidroxi-10a,12a-dimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Propanoato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Metoxiacetato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
{[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
(4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

350

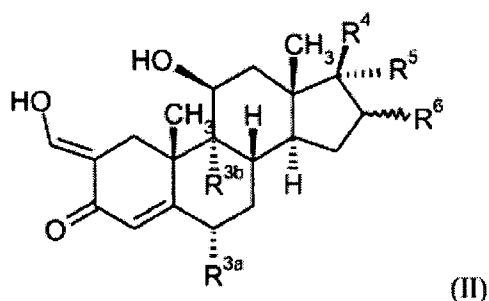
Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-
 (4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Ciclopropanocarboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
 (4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(cianometil)sulfanil]carbonil}-7-
 (4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo; o

Furan-2-carboxilato de (1R,3aS,3bS,5S,10aR,10bS,11S,12aS)-1-
 {[(fluorometil)sulfanil]carbonil}-7-
 (4-fluorofenil)-11-hidroxi-5,10a,12a-trimetil-1,2,3,3a,3b,4,5,7,10,10a,10b,11,
 12,12a-tetradecahidrociclopenta[5,6]nafto[1,2-f]indazol-1-ilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

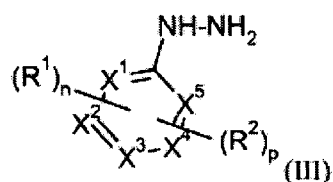
13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se define en la reivindicación 1 que
 5 comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se definen en la fórmula (I), con un compuesto
 de fórmula (III) o una sal de adición de ácido del mismo

351



en donde n , p , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son tal como se definen en la fórmula (I);
y opcionalmente a partir de entonces llevar a cabo uno o más de los siguientes

5 procedimientos:

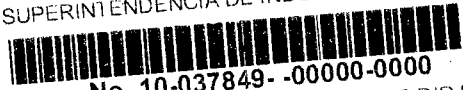
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar todo grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15 15. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o rinitis alérgica.

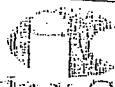
20 16. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o rinitis alérgica.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037849-00000-0000

Fecha: 2010-04-05 18:33:21 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378. FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 366


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
16 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
213 ☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 037849
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050890
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06400

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

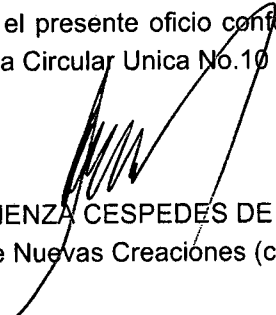
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 037849


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

14 MAYO 2010



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 037849
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050890
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06401

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

14 MAYO 2010