



No. 12-036474- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:41:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE ISOXAZOLIDINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07J 71/00

71. SOLICITANTE CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

DOMICILIO Parma, Italia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 12-036474- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:41:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

**FORMULARIO ÚNICO 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: **CHIESI FARMACEUTICI
S.P.A.**

Dirección: Vía Palermo, 26/A, I-43100 Parma,
Italia.

Nacionalidad o domicilio: Parma, Italia.

Lugar de Constitución: Italia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/005366 Fecha 01 de septiembre de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/029547 A8 Fecha 17 de marzo de 2011

6 **TÍTULO (54)** DERIVADOS DE ISOXAZOLIDINA.

7 **Clasificación Internacional (51)** C07J 71/00

8 **Prioridad**

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen
Europa

(32) Fecha
11 de septiembre de 2009

(31) Número de Solicitud
09011665.8

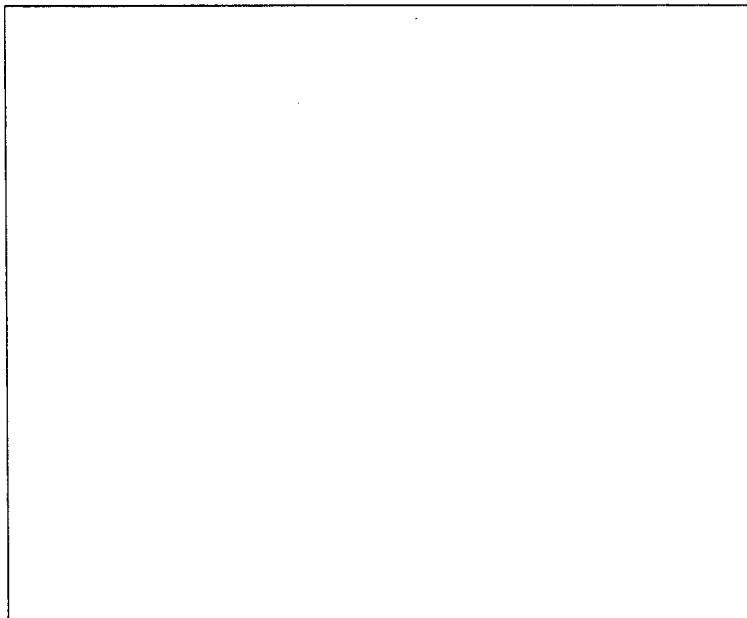
9 **Comprobante de pago No.** 12-16146 // 12-5394 **Fecha** 16 de febrero de 2012.

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
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

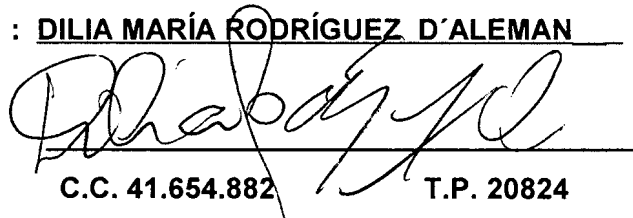
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

- 1.) **ARMANI, Elisabetta**
(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italia);
- 2.) **GHIDINI, Eleonora**
(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26A, I-43100 Parma, Italia);
- 3.) **PERETTO, Ilaria**
(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26A, I-43100 Parma, Italia);
- 4.) **VIRDIS, Andrea**
(Chiesi Farmaceutici S.p.A., Vía Palermo, 26A, I-43100 Parma, Italia).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0016146

Bogotá D.C., Febrero 16 de 2012 - 16:45:42

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325095971	15/02/2012	32.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-036474- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:41:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 16 de 2012 - 16:45:45

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 005394
		Bogotá D.C., Enero 20 de 2012 - 07:26:20

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411693251	17/01/2012	38.225.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	16 INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA BUSQ. NAL.	185.000.00 185.000.00
			\$185.000.00
=====			

SON: **CIENTO OCHENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-036474- -00000-0000
Fecha: 2012-03-01 15:41:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

000004

Clarke, Modet & Co. Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aereo 92397
Santafe de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
ITALIA

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

VIA PALERMO, 26/A, Parma, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórogas, transferencias; cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 6) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 7) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron.

Dado y firmado en Parma, Italia

a los 31 de enero de 2000

Acepto,
Dilia Maria Rodriguez D'Aleman
C.C. 41.654.882 B.P.
T.P. 20.824 C.S.J.

Recebo

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of CHIESI FARMACEUTICI S.p

an organization existing under the laws of Italy

and in present execution of its business activity, domiciled at

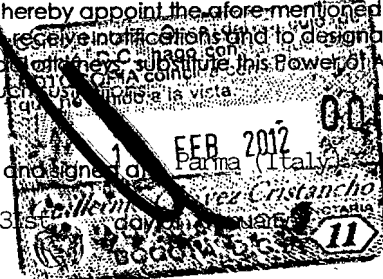
Via Palermo, 26/A - PARMA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile; agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 6) To ratify or not the officious agency.
- 7) I (we) hereby appoint the afore-mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, to substitute this Power of Attorney and to revoke such substitution at any time.

Granted and signed on, FEB 2002, Parma (Italy)

on this 31st day of January, 2000 of 2000



Acepto:
Claudia Lucia Caro Ramirez
C.C. 40.017.374 TUNJA
T.P. 36.448 C.S.J.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ dias del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ dias del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 31st day of January 2000
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. PAOLO CHIESI
(name of the person who signs the power of attorney)

_____ of legal age and domiciled in Parma, Via Palermo n. 26

set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Vice President
of the juridical person Administrator

4. The mentioned juridical person with place of business in Parma, Via Palermo n. 26

is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purposes were exhibited to me.

Giulio Al...
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

_____ of legal age and domiciled at _____
_____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Comp. Notario. Once del Circuito III Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
Notary Public
NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.
For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must certify: 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

**PROCURA DELLA REPUBBLICA
PRESSO IL TRIBUNALE
PARMA**

APOSTILLE
(Convenzione dell'Aja del 05/10/61)

1. PAESE : ITALIA

Il presente atto pubblico,

2. E' stato trascritto da Giulio Olmans

agente in qualità di Notaio

4. e segnato dal contrassegno n.º di :

Giulio Olmans fu Giorgio Notario
ATTESTATO Parma

5. a PARMA

6. il

15 FEB 2000

7. del Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Parma

8. sotto il N.º 88/2000 registra Apostille

9. contrassegno: timbro della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Parma.

10. firma

IL PROCURATORE della REPUBBLICA
Dott. GIOVANNI PANEBIANCO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN

MARZO 01 de 2000

N. 374

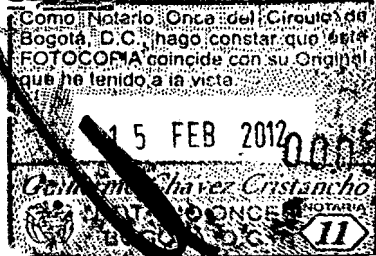
El suscrito, CONSUL GENERAL CERTIFICA
que D. GIOVANNI PANEBIANCO que autoriza
el presente documento, ejerce legalmente,
en la fecha allí expresada, las funciones de
PROCURADOR REPUBLICA
EN PARMA

y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa en sus
actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna

sobre el contenido del documento.

Fernando Alzate Donoso
Cónsul General de Colombia



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE 177
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO 85

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

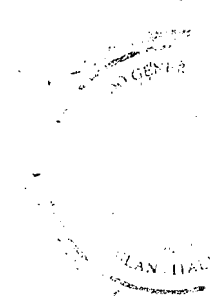
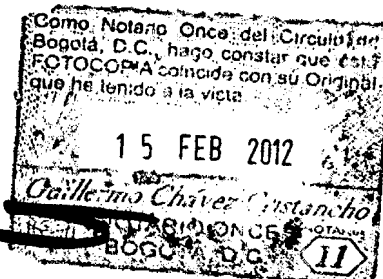
2000 MAR 19 P 12:29
pyan

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

perma
028688

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Certificación N° 192

(Expedida de conformidad con el Artículo 480 del Código del Comercio de la República de Colombia).

El suscrito CONSUL GENERAL de la REPUBLICA DE COLOMBIA en MILAN, ITALIA, con base en los documentos exhibidos por el interesado y depositados en el archivo de esta sede, a saber:

Certificado N° VIS/47357/2000/CMI1679 de fecha 29 de febrero del 2000 expedido por la CAMARA DE COMERCIO DE MILAN

CERTIFICA que la compañía: CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.,
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100
con sede en PARMA, Italia, Via Palermo 26/A CAP 43100

es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de Italia y cumple su objeto conforme a las mismas; Que el Señor PAOLO CHIESI

quien en su carácter de CONSEJERO DELEGADO

de la citada compañía confiere el poder precedente y cuya firma fué autenticada ante el Notario GIULIO ALMANZI,
de la ciudad de PARMA (ITALIA)

de este país.

El Cònsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

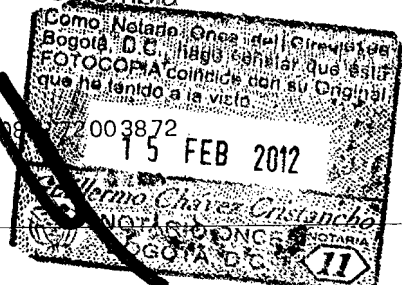
Se expide esta certificación a solicitud del interesado en la ciudad de Milàn, Italia, en fecha: 02 de marzo de
del año 200

DERECHOS FONDO ROTATORIO US\$ 100,00
DERECHOS PARA LA NACION US\$ 7,00

Fernando Alzate
Fernando Alzate Donoso
Cònsul General de Colombia

000007

FORO BUONAPARTE, 12 - 20121 MILANO - TEL. 87949872003872



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 19 *19/03/2000*

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

19/03/2000
028689

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Once del Circuito de
Bogotá D.C. hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista.

15 FEB 2012

Guillermo Chávez Crisanchó
NOTARIO ONCE NOTARIA
BOGOTÁ D.C. 11

~~14~~
P. 662

TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE APARECEN EN EL PODER
OTORGADO POR CHIESI FARMACEUTICI S.p.A. UNA SOCIEDAD
ORGANIZADA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE
ITALIA DOMICILIADA EN VIA PALERMO, 26/A - PARMA, ITALIA
A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA
LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO EN PARMA, ITALIA, ESTE DIA 31 DE
ENERO DE 2000

FIRMADO: ILEGIBLE.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDADES)

PODERES OTORGADOS EN: EL SALVADOR, ESTADOS UNIDOS,
MEXICO Y VENEZUELA.

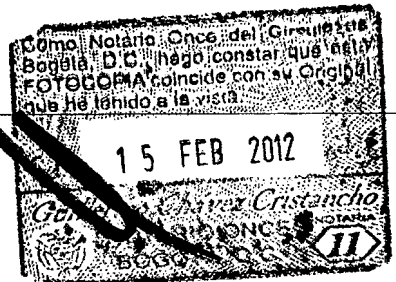
A los 31 días de Enero de 2000 el Notario que suscribe
DA FE que:

1. PAOLO CHIESI mayor de edad y domiciliado en Parma,
vía Palermo n, 26, firmó de su puño y letra el
documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este está legalmente
capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en
su carácter de Vicepresidente, administrador de la
persona jurídica _____.

[Handwritten signature]

1

000008



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. La citada persona jurídica con sede en Parma, Via Palermo n. 26, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que ésta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5 me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

FIRMADO: GIULIO ALMANSI, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO.

PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE PARMA

APOSTILLA

CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 05/10/61

1. PAIS: ITALIA

EL PRESENTE ACTO PUBLICO

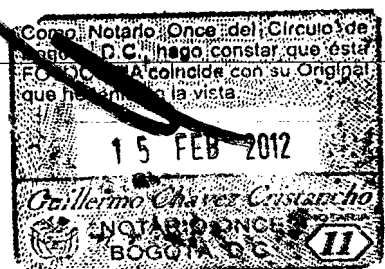
2. EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO HAY SIDO FIRMADO

POR: GIULIO ALMANSI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

Handwritten signature

000009



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

4. LLEVA EL SELLO DE GIULIO ALMANI FU GIORGIO,
NOTARIO DE PARMA
5. CERTIFICADO EN PARMA
6. EL 15 DE FEBRERO DE 2000
7. POR EL PROCURADOR DE LA REPUBLICA - TRIBUNAL DE
PARMA
8. BAJO EL NO 88/2000
9. SELLO: DE LA PROCURADURÍA - TRIBUNAL DE PARMA
10. FIRMADO: GIOVANNI PANEBIANCO. HAY SELLO DE LA
PROCURADURÍA DE LA REPUBLICA.

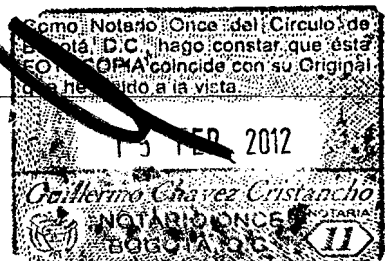
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA
POR EL CONSULADO DE COLOMBIA EN MILÁN BAJO EL NO. 374 Y
AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNsul EFECTUADA POR EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTA FE DE
BOGOTÁ BAJO EL NO. 028688 DEL 10 DE MARZO DE 2000.-

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

000010



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

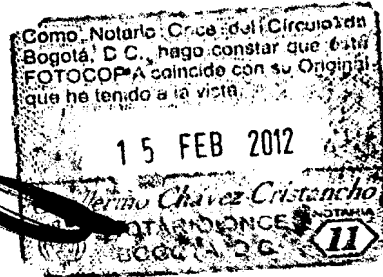
032682

CUYA FIRMA APOYARÁ EN EL
DOCUMENTO DESEMPENAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



TRADUCCIÓN OFICIAL NO.100/2000.-

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

SIGUE CERTIFICACIÓN EN ESPAÑOL EXPEDIDA POR EL
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN MILAN BAJO EL NO. 172
SOBRE LA EXISTENCIA LEGAL DE CHIESI FARMACETICIS S.p.A.
Y DEL CARGO DEL SEÑOR PAOLO CHIESI.

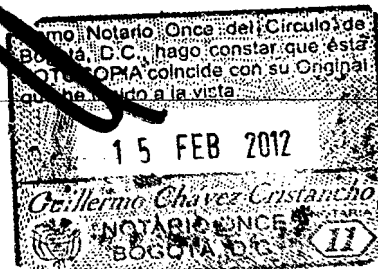
SIGUE AUTENTICACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL EFECTUADA
POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN SANTAFE
DE BOGOTA, BAJO EL NO. 028689 DEL 10 DE MARZO DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

000011



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

De la...
032683

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 MAR 21 P 12:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

Como Notario Once del Circuito de
Bogotá, D.C., hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista.

15 FEB 2012

Chavez Crisostomo
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

DERIVADOS DE ISOXAZOLIDINA**RESUMEN**

Novedosos compuestos anti-inflamatorios y antialérgicos de la serie de los glucocorticosteroides, métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos y combinaciones y usos terapéuticos de los mismos. Más particularmente, la invención se relaciona con glucocorticosteroides que son derivados de isoxazolidina.

- 000012

DERIVADOS DE ISOXAZOLIDINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con novedosos compuestos anti-inflamatorios y antialérgicos de la serie de los glucocorticosteroides, con métodos para preparar dichos compuestos, con composiciones farmacéuticas que comprenden a los mismos, y con combinaciones y usos terapéuticos de los mismos. Más particularmente, la invención se relaciona con glucocorticosteroides que son derivados de isoxazolidina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los corticosteroides son potentes agentes anti-inflamatorios, que tienen capacidad para disminuir la cantidad, la actividad y el movimiento de las células inflamatorias.

Se usan comúnmente para tratar un amplio rango de condiciones inflamatorias crónicas y agudas incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónicas (COPD), rinitis alérgica, artritis reumatoide, enfermedad de intestino inflamatorio y enfermedades autoinmunes.

Los efectos de los corticosteroides están mediados por el receptor de glucocorticoides (GR). La unión de los corticosteroides al GR induce su translocación nuclear lo cual, a su vez, afecta un número de vías descendentes por medio de mecanismos dependientes (por ejemplo, transactivación) e independientes (por ejemplo, transexpresión) de la unión a ADN.

Los corticosteroides empleados en el tratamiento de condiciones inflamatorias crónicas en el pulmón, tales como asma y COPD, actualmente se administran por inhalación. Una de las ventajas de emplear corticosteroides inhalados (ICS) es la posibilidad de administrar la droga directamente en el sitio de acción, limitando así los efectos secundarios sistémicos, lo cual da como resultado una respuesta clínica más rápida y un mayor índice terapéutico.

Aunque el tratamiento con ICS puede ofrecer importantes beneficios, en el asma

000013

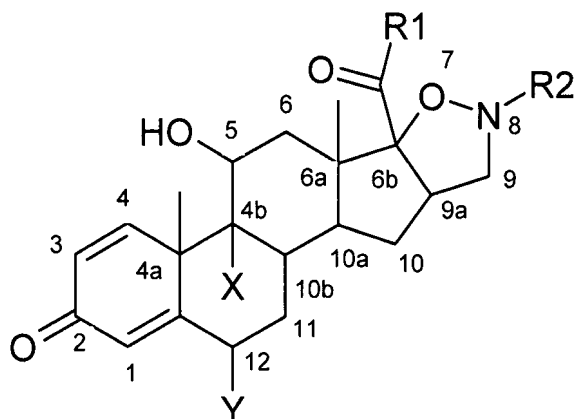
es especialmente importante minimizar la exposición sistémica de ICS que conduce a la aparición y severidad de efectos secundarios indeseados que pueden estar asociados con una administración crónica. Aún más, la duración limitada de la acción de la ICS disponible actualmente en la práctica clínica contribuye con un manejo subóptimo de la enfermedad. Si bien la tecnología de inhaladores es el punto clave para el tratamiento del pulmón, la modulación de los sustituyentes sobre el andamiaje molecular de los corticosteroides es importante para la optimización de propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas con el fin de disminuir la biodisponibilidad oral, confinar la actividad farmacológica solamente al pulmón (prodrogas y drogas suaves) e incrementar la depuración sistémica. Aún más, la actividad de larga duración de los ICS en el pulmón resulta altamente deseable, ya que una sola administración diaria de ICS permitiría reducir la frecuencia de la administración y, así, mejorar sustancialmente el cumplimiento por parte del paciente y, por ende, el manejo y control de la enfermedad. En resumen, existe una apremiante necesidad médica del desarrollo de ICS con características farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas.

Los glucocorticoides derivados de isoxazolidina se describen en WO 2006/005611, GB 1578446 y en "Synthesis and topical anti-inflammatory activity of some steroidal [16 α ,17 α -d] isoxazolidines" (*J. Med. Chem.*, 25, 1492-1495, 1982).

Los glucocorticoides de isoxazolidina de la presente invención fueron delineados *in vitro* por su potencia y eficacia en - a) la unión al GR, b) la inducción de la translocación nuclear de GR y c) la inhibición de las respuestas inflamatorias en macrófagos. Además, se buscar optimizar las propiedades farmacocinética/farmacodinámica con el fin de mejorar la potencia, la eficacia y la duración de la acción anti-inflamatoria en el pulmón y reducir los efectos secundarios sistémicos. Cuando se administran por vía tópica en el pulmón en los modelos experimentales en animales, los glucocorticoides de isoxazolidina de la presente invención se caracterizan por una buena potencia y eficacia anti-inflamatoria que se asocia con una duración prolongada de la acción y una exposición sistémica limitada.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se dirige a compuestos de fórmula general (I), métodos para preparar dichos compuestos, composiciones que los comprenden y usos terapéuticos de los mismos



(I)

donde

R1 es $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R4$ donde n y n' son independientemente entre sí 0, 1 o 2;

Z es una unión simple o se selecciona entre el grupo que consiste en S, O, CO y NR3, donde R3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C_2-C_6) alquilo lineal o ramificado, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, arilo,

aril (C_1-C_6) alquilo y heteroarilo, los cuales se sustituyen opcionalmente con CN;

R4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- H, halógeno, OH, SH, CN, NH₂;
- aril (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alquilsulfonilo, (C_1-C_6) alquilcarbonilo,
- (C_1-C_6) alquilcarboxilo, O (C_1-C_6) alquilcarboxilo, (C_1-C_6) alquilamida y (C_1-C_6) alcoxi, los cuales se sustituyen opcionalmente con grupos oxo;
- (C_1-C_6) alquilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, CN, OH, NH₂, NO₂, CF₃ y SH;
- (C_2-C_6) alquinilo;
- un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado mono, bi o tricíclico, tal como (C_3-C_8) cicloalquilo, arilo, (C_5-C_{10}) heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos oxo;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en

- H;

000015

- (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado;
- (CH₂)_mR₅, donde R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, OH, halógeno, CN, NH₂, NO₂, arilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alcoxi,
- (C₁-C₆)alquiltio, (C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₁-C₆)alquilamida,
- aril(C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno o COOH;
- (CH₂)_pNR₆R₇;
- (CH₂)_pNR₆COR₇;
- (CH₂)_pNR₆SO₂R₇;
- (CH₂)_mCONR₆R₇;
- (CH₂)_mSO₂NR₆R₇;
- (CH₂)_mCOR₇;
- (CH₂)_pOR₇;
- (CH₂)_mSO_qR₇;

donde R₆ y R₇ son independientemente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo,

aril(C₁-C₆)alquilo y un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado opcionalmente fusionado tal como arilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo o heteroarilo, los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, oxo, NH₂, NO₂ y (C₁-C₆)alquilo;

- (CH₂)_pR₈ donde R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, CN, OH, NH₂, NO₂; (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado opcionalmente fusionado tal como (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CO, CN, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo,
- (C₁-C₆)carboxialquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)haloalcoxi y
- (C₁-C₆)alquilsulfonilo;

donde m y p son, cada uno independientemente, 0 o un entero entre 1 y 6 y q es

000016

0, 1 o 2 y

X e Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y átomos de halógeno

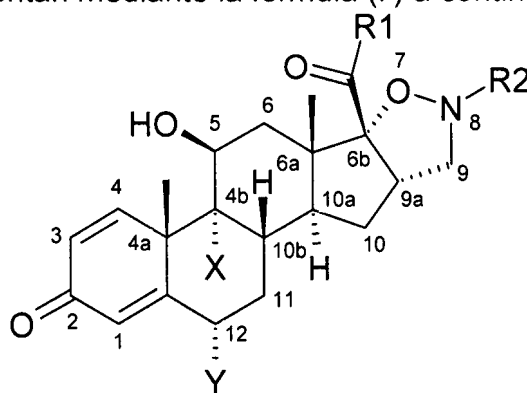
y sales aceptables farmacéuticamente del mismo,

con la condición de que cuando R2 es (C₁-C₆)alquilo, X e Y no son simultáneamente H.

Será evidente para aquellos entrenados en el estado del arte que los compuestos de fórmula general (I) contienen centros de asimetría al menos en las posiciones 4a, 4b, 5, 6a, 6b, 9a, 10a, 10b, 12 y por lo tanto pueden existir diversos estereoisómeros ópticos y mezclas de los mismos.

Por lo tanto la invención también se dirige a todas estas formas.

Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula general (I) donde la configuración de los átomos de carbono quirales es fija y específicamente donde 4a es (R), 4b es (R), 5 es (S), 6a es (S), 6b es (R), 9a es (S), 10a es (S), 10b es (S) y 12 es (S), los cuales se representan mediante la fórmula (I') a continuación



(I')

donde los valores de R1, R2, X e Y son como se definen precedentemente.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden formar sales de adición ácida, en particular sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I), que abarcan los de la fórmula (I'), incluyen los que son de ácidos inorgánicos, por ejemplo ácidos hidrohálicos tales como ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico; ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos monocarboxílicos alifáticos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido propiónico; ácidos

000517

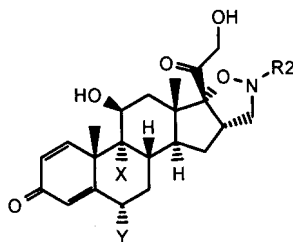
hidroxilalifáticos tales como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido málico; ácidos dicarboxílicos tales como ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico o ácido succínico; ácidos carboxílicos aromáticos, tal como ácido benzoico; ácidos hidroxil aromáticos y ácidos sulfónicos.

Estas sales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Los compuestos de la fórmula (I) que son el objeto de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con una variedad de pasos de síntesis, que se conducen de acuerdo con métodos y técnicas convencionales.

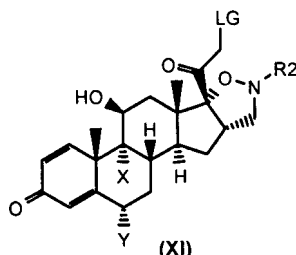
La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$ en donde $n = 1$ y $R4$ es como se definió previamente, que comprende:

- la reacción de los compuestos de la fórmula (VI)



(VI)

con cloruro de metansulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo para obtener los compuestos de la fórmula general (XI)



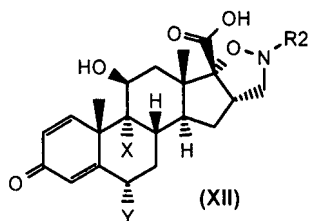
(XI)

en donde el grupo saliente (LG) puede ser desplazado por nucleófilos.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$ en donde $n = 1$ y $R4$ es como se definió previamente, que comprende:

- la reacción de los compuestos de la fórmula (VI) bajo condiciones oxidantes para obtener los intermediarios de la fórmula general (XII)

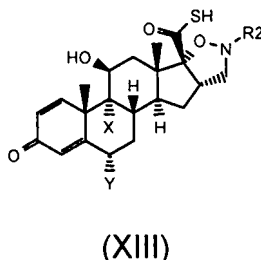
000018



- el tratamiento del compuesto de la fórmula (XII) con uno o más equivalentes de un agente activante ácido y luego con un nucleófilo.

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula general (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$ en donde $n = 0$, $Z = S$ y $R4$ es como se definió previamente, que comprende:

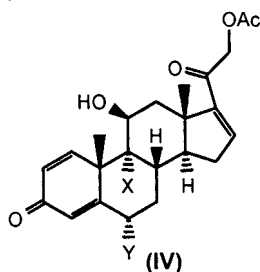
- la reacción de los compuestos de la fórmula (VI) bajo condiciones oxidantes para obtener los intermediarios de la fórmula general (XII)
- su conversión en los compuestos de la fórmula general (XIII)



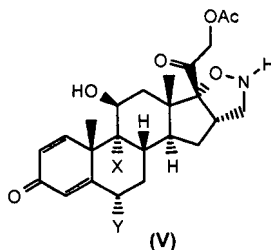
- la alquilación del compuesto de la fórmula (XIII).

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (VI) que comprende:

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (IV)



con N-tetrahidropiranihidroxilamina (HO-NH-THP), para preparar un compuesto de la fórmula (V)

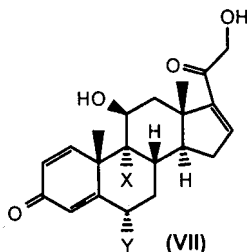


- una funcionalización opcional adicional del compuesto de la fórmula (V) y
- desprotección.

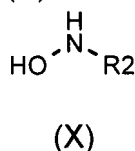
000019

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (VI), que comprende:

- la reacción de un compuesto de la fórmula (VII)

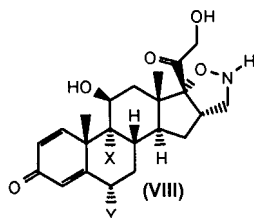


con un compuesto de la fórmula (X)

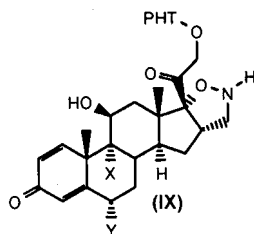


La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula general (VI), que comprende:

- la reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con N-tetrahidropiranilhidroxilamina (HO-NH-THP) para obtener un compuesto de la fórmula (VIII)



- la protección del compuesto de la fórmula (VIII) para obtener un compuesto de la fórmula (IX)



- una funcionalización opcional adicional del compuesto de la fórmula (IX) y
- desprotección.

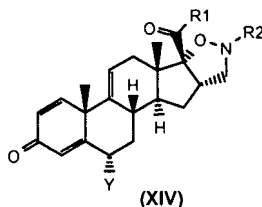
La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I'), en donde $R1=(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$ en donde $n = 1$, $Z = O$ y $R4 = Ac$, que comprende la reacción de los intermediarios de la fórmula general (IV) con las hidroxilaminas de la fórmula (X).

La presente invención también está dirigida a un proceso para la preparación de

000920

los compuestos de la fórmula general (I'), en donde $R1=(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$ en donde $n = 1$, $Z = O$, $R4 = H$ y $X = Cl$, donde dicho proceso comprende:

- la reacción de un compuesto de la fórmula (I') en donde $n = 1$, $Z = O$, $R4 = Ac$ y $X = H$ con cloruro de metansulfonilo para obtener un compuesto de la fórmula (XIV)



- la reacción de compuesto (XIV) con un agente de cloración e
- hidrólisis.

En vista de lo mencionado, resulta claro para la persona versada en la materia que con la selección de un material de partida con una configuración estereoquímica apropiada, se podrían obtener entonces cualquiera de los posibles estereoisómeros de la fórmula (I).

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula general (I) o (I') y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados como agente activo único o en combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos incluyendo los que se utilizan actualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, corticosteroides, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógenos (P38 MAP quinasa), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrieno, agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) y reguladores de mucus.

La presente invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) o (I') con un agonista $\beta 2$ seleccionado del grupo que consiste de carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, formoterol, salbutamol, levalbuterol, terbutalina, AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol y ASF-1020 y sales de los mismos.

000021

La presente invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) o (I') con un agente antimuscarínico seleccionado del grupo que consiste de sales de aclidinio, tiotropio, ipratropio, trospio, glicopirronio y oxitropio.

La presente invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) o (I') con un inhibidor de PDE4 seleccionado del grupo que consiste de AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-12-281, cipamfilina, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 y SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 y RPL-554.

La presente invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) o (I') con un inhibidor de la P38 MAP quinasa seleccionado del grupo que consiste de semapimod, talmapimod, pirfenidona, PH-797804, GSK-725, minoquina y losmapimod y sales de los mismos.

En una forma de realización preferida, la presente invención provee combinaciones de un compuesto de la fórmula general (I) o (I') con un inhibidor de IKK2.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un inhibidor de HNE seleccionado del grupo que consiste de AAT, ADC-7828, Aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafina, SPHD-400, prolastina C y prolastina inhalada.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un modulador de leucotrienos seleccionado del grupo que consiste de montelukast, zafirlukast y pranlukast.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un NSAID seleccionado del grupo que consiste de ibuprofeno y ketoprofeno.

La invención también provee combinaciones de un compuesto de la fórmula (I) con un regulador del mucus seleccionado del grupo que consiste de INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 y gefitinib.

La presente invención también provee un compuesto de la fórmula general (I) o (I') para su uso como un medicamento.

000022

La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (I') para disminuir la cantidad, la actividad y el movimiento de las células inflamatorias *in vitro* y/o *in vivo*.

La presente invención también está dirigida a compuestos de la fórmula general (I) o (I') para su uso en la prevención o el tratamiento de cualquier enfermedad en donde sea importante una disminución de la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (I') en la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en donde sea importante una disminución de la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias.

En particular, los compuestos de la fórmula general (I) o (I') solos o combinados con uno o más ingredientes activos pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por una obstrucción de las vías respiratorias, tal como asma y COPD.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de los compuestos de la fórmula general (I) o (I') en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en donde sea importante una disminución de la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias.

Aún más, la presente invención provee un método de prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad en donde sea importante una disminución de la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias, donde dicho método comprende administrarle a un paciente que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula general (I) o (I').

La presente invención también provee preparaciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula general (I) o (I') adecuadas para su administración por inhalación, por inyección, por vía oral o por vía intranasal.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propelentes o formulaciones inhalables sin propelentes.

La invención también está dirigida a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o de múltiples dosis, un inhalador o nebulizador dosificador,

000023

en particular un nebulizador de niebla suave que comprende un compuesto de la fórmula general (I) o (I').

La invención también está dirigida a un conjunto de elementos [kit] que comprende las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula general (I) o (I') solos o combinados o mezclados con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables y a un dispositivo que puede ser un inhalador de polvo seco de dosis única o múltiples dosis, un inhalador o nebulizador con dosificador.

DEFINICIONES

El término "halógeno" o "átomos de halógeno", según se utiliza en la presente, incluye flúor, cloro, bromo e iodo.

Según se usa en la presente, la expresión "(C₁-C₆)alquilo" se refiere a grupos alquilo de cadena lineal y ramificada en donde la cantidad de átomos de carbono constituyentes se encuentra en el rango de entre 1 y 6. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

La expresión "(C₂-C₆)alquinilo" se debe considerar de manera análoga. Los ejemplos de alquinilo grupos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "(C₁-C₆)alcoxi" se refiere a grupos alquil-oxi (por ejemplo alcoxi). Los ejemplos de dichos grupos pueden comprender entonces metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, hexoxi y semejantes.

Los términos "(C₁-C₆)haloalquilo" y "(C₁-C₆)haloalcoxi", se refieren a los grupos "(C₁-C₆)alquilo" y "(C₁-C₆)alcoxi" anteriores, en donde se reemplaza uno o más átomos de hidrógeno por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Asimismo, los términos "(C₁-C₆)alquilcarbonilo", "O(C₁-C₆)alquilcarbonilo", "(C₁-C₆)alquilcarboxilo" y "(C₁-C₆)alquilamida" se refieren respectivamente a grupos alquil-CO, O-alquil-CO, alquil-CO₂- y alquil-NH₂, alquil-NH-alquilo o alquil-N-(alquil)₂.

Asimismo, el término "(C₁-C₆)alquilsulfonilo" se refiere al grupo alquil-SO₂-.

El término "(C₃-C₈)cicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos no aromáticos con entre 3 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y semejantes.

El término "(C₅-C₁₀)heterocicloalquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo

000024

cíclicos no aromáticos, en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O). Los ejemplos incluyen los radicales dihidropiridina y dihidrobenzodioxina.

El término "arilo" se refiere a sistemas en anillo mono, bi o tricíclicos que tienen entre 5 y 20 átomos del anillo, preferentemente entre 5 y 15, y en donde al menos un anillo es aromático.

Los términos "aril(C₁-C₆)alquilo" y "aril(C₁-C₆)alcoxi" se refieren a grupos (C₁-C₆)alquilo sustituidos además con anillos arilo, alcoxi, heteroarilo o cicloalquilo, respectivamente.

Los ejemplos de grupos aril(C₁-C₆)alquilo adecuados incluyen bencilo, bifenilmetilo y tiofenilmetilo.

Según se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema en anillo mono, bi o tricíclico que tiene entre 5 y 20 átomos del anillo, preferentemente entre 5 y 15, en donde al menos un anillo es aromático y en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, S u O).

Los ejemplos de sistemas monocíclicos adecuados incluyen radicales tiofeno, ciclopentadieno, benceno, pirrol, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, piridina, imidazolidina, piperidina y furano, tal como tetrahidrofurano.

Los ejemplos de sistemas bicíclicos adecuados incluyen radicales naftaleno, bifenilo, purina, pteridina, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, indol, isoindol, benzofurano, benzodioxano y benzotiofeno.

Los ejemplos de sistemas tricíclicos adecuados incluyen radicales fluoreno.

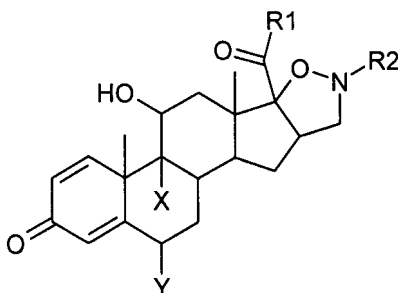
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención está dirigida a compuestos que actúan como glucocorticosteroides, que son potentes agentes anti-inflamatorios.

Dichos compuestos disminuyen la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias hacia la submucosa bronquial, lo cual conduce a una disminución en la sensibilidad de las vías respiratorias.

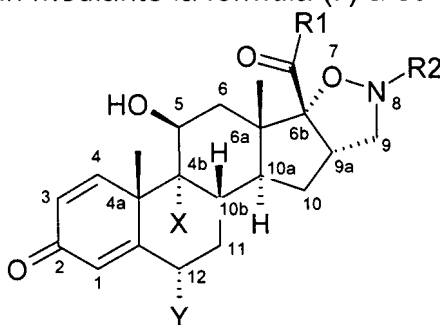
En particular, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) como se define precedentemente

000025



(I)

Los compuestos preferidos son aquellos de fórmula general (I) donde la configuración de los átomos de carbono quirales es fija y específicamente donde 4a es (R), 4b es (R), 5 es (S), 6a es (S), 6b es (R), 9a es (S), 10a es (S), 10b es (S) y 12 es (S), los cuales se representan mediante la fórmula (I') a continuación



(I')

donde los valores de R₁, R₂, X e Y son como se definen precedentemente, en forma salina o libre.

Un primer grupo preferido de compuestos de fórmula general (I') es aquel donde R₁ es (CH₂)_n-Z-(CH₂)_{n'}-R₄, donde n es 0 o 1; Z es una unión simple o se selecciona entre el grupo que consiste en S, O y NR₃, donde R₃ es H o (C₁-C₆)alquilo; n' es 0, 1 o 2; R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH; (C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, CN, OH, NH₂, NO₂, CF₃ y SH; aril(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquinilo,

(C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilcarbonilo, O(C₁-C₆)alquilcarbonilo,

(C₁-C₆)alquilamida, (C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo y heteroarilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con grupos oxo; R₂, X e Y tienen los significados informados precedentemente.

Aun más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general (I'), donde R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, benzotiazol, benzooxazol, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, metilsulfonilo, metilcarbonilo, cloro,

flúor, trifluorometilo, metilcarboxilo, etilcarboxilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo y butinilo.

Aun más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general (I'), donde R3 es H o metilo.

Aun más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general (I'), donde R2 es un (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado.

Un segundo grupo preferido de compuestos de fórmula general (I') es aquel donde R1, X e Y son como se definen precedentemente; R2 es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_mR5 donde m es 1 o 2, R5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, CN, OH, CF₃, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquilsulfonilo y arilo; (CH₂)_mCONR₆R₇ donde m es 0, R₆ es (C₁-C₆)alquilo y R₇ es arilo; (CH₂)_mCOR₇, donde m es 1, R₇ es arilo, heteroarilo o

(C₅-C₁₀)heterocicloalquilo; (CH₂)_pOR₇, donde p es 2 y R₇ es arilo o aril(C₁-C₆)alquilo; (CH₂)_mSO_qR₇ donde m es 0 o 2, q es 0 o 2 y R₇ es

(C₁-C₆)alquilo o arilo; y (CH₂)_pR₈ donde p es 1, 2 o 3 y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, CN, OH, CF₃, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)alquilcarboxilo y (C₁-C₆)alquilsulfonilo.

Aun más preferidos dentro de esta clase, son los compuestos de fórmula general (I'), donde R2 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, benciloxietilo, fenilsulfanilo, fenilpropilo, fenoxietilo, isoxazolilo, benzoilo, furancarboxilo, metansulfonilo, dihidropiridinmetilo y los radicales metilfenilamida, ciclopentenona, benzofurano, furano, dihidrobenzodioxina.

Un tercer grupo preferido de compuestos de fórmula general (I') es aquel donde R1 y R2 son como se definen precedentemente y X e Y son ambos H o átomos de flúor o X es cloro y Y es H.

La mayoría de los compuestos de fórmula general (I) y (I') se descubrió que mostraban una actividad *in vitro* en el rango de 10⁻⁸ a 10⁻¹⁰ M en todos los ensayos libres de células y basados en células utilizados y algunos resultaron estar dotados con una larga duración de acción antiinflamatoria en el pulmón de modelos experimentales

000027

de roedores *in vivo*.

A continuación de presentan ejemplos de compuestos preferidos de la invención:

Compuesto	Nombre químico
9	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
10	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Bencil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
11	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-tiofen-3-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
12	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-tiofen-3-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
13	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-piridin-3-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
14	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
15	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
16	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(5-Bromo-furan-2-ilmetil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
17	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Benzofuran-2-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
18	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Furan-2-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
19	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(2-Benciloxi-etil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
20	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-(4-metoxi-bencil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona

. 000028

21	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
22	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(2-fenilsulfanil-etil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
23	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
24	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(2-fenoxi-etil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
25	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(3-fenil-propil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
26	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(3,4-Dimetoxi-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
27	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
28	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(2-fenilsulfanil-etil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
29	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(4-Fluoro-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
30	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(3-fenil-propil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
31	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-tiofen-2-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
32	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(2-fenoxi-etil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
33	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
34	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(4-Cloro-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-

000029

	pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
35	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
36	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
37	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-tiofen-2-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
38	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Bencil-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
39	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,4-Dicloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
40	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
41	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-(4-metoxi-bencil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
42	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
43	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2,6-Dicloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
44	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
45	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(5-metil-tiofen-2-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
46	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(5-Cloro-furan-2-ilmetil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
47	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(4-metil-bencil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
48	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4,5-dimetil-furan-2-ilmetil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-

000030

	4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
49	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-((S,R)-1-furan-2-il-etil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
50	4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-8-ilmetil]-benzonitrilo
51	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(5-metil-furan-2-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
52	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-piridin-3-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
53	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
54	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(2-fenil-tiazol-4-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
55	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(2,3-Dicloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
56	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilmetil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
57	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-(4-metansulfonil-bencil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
58	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,1S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(5-fenil-furan-2-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
59	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
60	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-Benzofuran-2-ilmetil-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
61	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-3-trifluorometil-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
62	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(5-fenil-furan-2-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona

	6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(4-trifluorometil-bencil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
63	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(5-fenil-isoxazol-3-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
64	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-(4-fluoro-3-metoxi-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
65	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-piridin-2-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
66	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(4-trifluorometoxi-bencil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
67	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Difluorometoxi-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
68	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
69	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
70	5-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-8-ilmetil]-2-fluoro-benzonitrilo
71	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-(4-hidroxi-bencil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
72	éster metílico del ácido 4-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-8-ilmetil]-benzoico
73	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(3,3-Dimetil-butil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
74	éster 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
75	éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-

000032

	pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
76	éster 2-((4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
77	éster 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
78	éster 2-((4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-bencil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
79	éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-3-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
80	éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-8-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico
81	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-6b-(2-Etilsulfanil-acetil)-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
82	éster S-[2-((4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico] del ácido tioacético
83	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Etilsulfanil-acetil)-4b,12-difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
84	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-(2-metilsulfanil-acetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
85	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-(2-metilsulfanil-acetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
86	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-[2-(Benzotiazol-2-ilsulfanil)-acetil]-8-(4-cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
87	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-[2-(Benzooxazol-2-ilsulfanil)-acetil]-8-(4-cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,14a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
88	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-mercapto-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
89	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Cloro-acetil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(3-fenil-propil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
90	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Cloro-acetil)-4b,12-difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
91	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Cloro-acetil)-8-(4-cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
92	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Cloro-acetil)-4b,12-difluoro-8-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
93	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
94	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Bencil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
95	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-[2-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-acetil]-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-tiofen-2-ilmetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
96	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-[2-(2-oxo-tetrahidro-furan-3-ilsulfanil)-acetil]-4b,12-difluoro-8-furan-2-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
97	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
98	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Benzoil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
99	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-(furan-2-carbonil)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
100	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-Benzoil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
101	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-(furan-2-carbonil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
102	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-8-(Furan-2-carbonil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
103	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(tiofen-2-carbonil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
104	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(tiofen-3-carbonil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
105	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-fenilacetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
106	éster 2-((4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico de ácido acético
107	éster 2-((4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-hidroxi-8-metansulfonil-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido acético
108	(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-metansulfonil-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
109	éster 2-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(metil-fenil-carbamoil)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido acético
110	metil-fenil-amida del ácido (4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-8-carboxílico
111	ácido (4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-3-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
112	ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
113	ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
114	ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
115	ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-2-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
116	éster metílico del ácido (4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-Hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-3-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-

	pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
117	éster S-butilico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
118	metilamida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
119	éster S-butilico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
120	éster S-butilico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
121	éster butílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
122	éster butílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
123	éster butílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
124	éster etílico del ácido ((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-N-(2-tienilmetil)-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbonilsulfanil)-acético
125	éster S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
126	éster metílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
127	éster S-metilcarbamoilmetílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
128	éster etílico del ácido [(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbonilsulfanil]-acético
129	bencilamida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-

	(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
130	dietilamida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
131	bencilmetilamida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
132	(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
133	cianometil-amida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
134	cianometil-metil-amida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
135	éster clorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
136	éster clorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
137	éster clorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
138	éster 2-hidroxi-etílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
139	éster S-cianometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
140	éster S-cianometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-

000037

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
141	éster S-cianometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
142	éster S-clorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
143	éster S-clorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
144	éster S-cianometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-2-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
145	éster S-clorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
146	éster S-(3,3,3-Trifluoro-propílico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
147	éster S-(2-fluoro-etilo) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
148	éster S-(3,3,3-trifluoro-2,2-dihidroxi-propílico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
149	éster S-metoximetílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
150	éster S-(2-ciano-etílico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
151	éster S-(2-etoxi-etílico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-

000038

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
152	éster (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbonilsulfanilmetílico del ácido acético
153	éster S-(2,2,2-trifluoro-etílico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
154	éster S-(2-oxo-butilico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
155	éster S-but-2-inílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
156	éster S-(2-oxo-propílico) del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
157	éster S-yodometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
158	éster S-fluorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
159	éster S-fluorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico
160	éster 2-[(4aR,4bS,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico del ácido acético
161	éster 2-[(4aS,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico de ácido acético
162	éster 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-4b-cloro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico de ácido acético
163	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-4b-Cloro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(3-fenil-propil)-

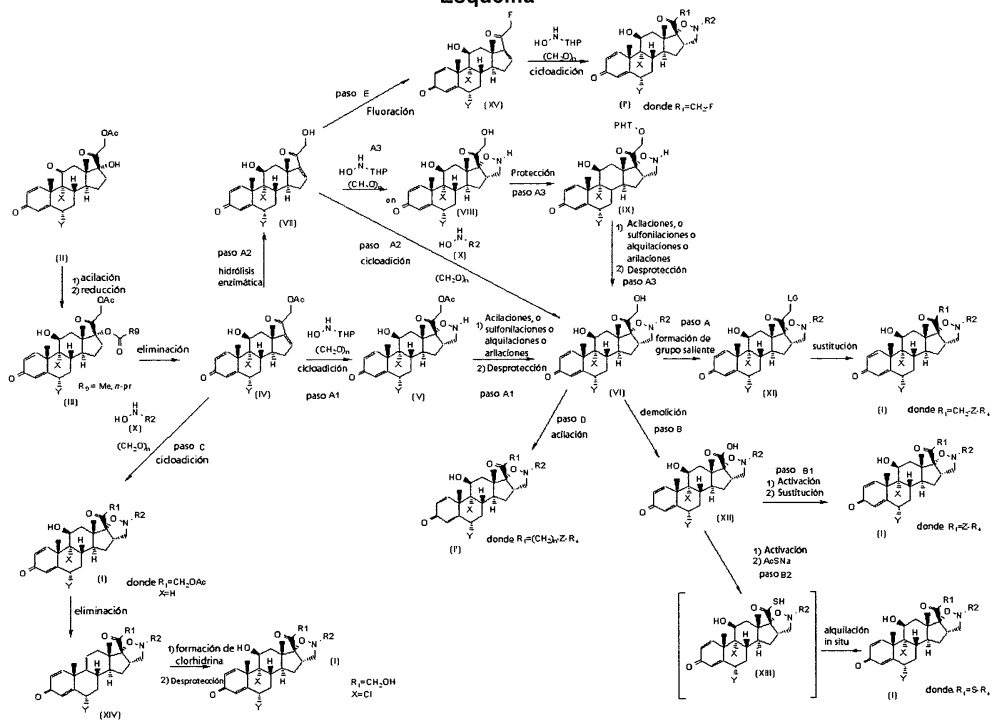
000039

	4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
164	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS)-4b-Cloro-8-(4-cloro-bencil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
165	éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-2-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido propiónico
166	éster 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-8-(4-fluoro-bencil)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido propiónico
167	éster 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido propiónico
168	éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido acético
169	éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico de ácido acético
170	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
171	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-N-(2-il-metil-ciclopent-2-enon)-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
172	(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona
173	(6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S)-6,9-Difluoro-17-(2-fluoro-acetil)-11-hidroxi-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona
174	4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-6b-(2-fluoro-acetil)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona

Los compuestos de fórmula general (I) y (I') se pueden preparar de manera convencional de acuerdo a métodos conocidos en el estado del arte. Algunos de los procesos que se pueden usar para la preparación de los compuestos de fórmula (I'), también se puede aplicar a los compuestos de fórmula (I), como se describe en el siguiente Esquema.

000040

Esquema



12000

Procedimiento para la preparación de los compuestos de la invención

De acuerdo con una forma de realización particular de la presente invención, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con las diferentes rutas descritas en el esquema, dependiendo de los sustituyentes R1, R2, X e Y.

Ruta A1: la reacción de los compuestos de la fórmula general (IV) con N-tetrahidropiranihidroxilamina (HO-NH-THP), para preparar un compuesto de la fórmula (V) se puede conducir convenientemente en un solvente prótico tal como EtOH a una temperatura que varía en un rango entre 80 y 100 °C. El grupo protector THP se cliva directamente bajo las condiciones de reacción.

Estos compuestos se pueden funcionalizar además con haluros de alquilo, haluros de acilo, isocianatos, cloruros de carbamoilo o cloruros de sulfonilo usando métodos rápidamente evidentes para una persona versada en la materia (*J. Med. Chem.*, 379-388, 1995; *J. C. S. Chem. Comm.*, 256-257, 1985), para dar compuestos de la fórmula general (VI). Estas reacciones habitualmente tienen lugar en un solvente, tal como diclorometano (DCM) o tetrahidrofurano (THF), y proceden en un rango de temperaturas entre temperatura ambiente (RT) y reflujo. Puede ser necesario usar una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, para promover la reacción. La reacción con haluros de arilo se puede conducir bajo la conocida N-arilación catalizada con cobre de isoxazolidina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2834, 2005). El éster de acetilo se puede hidrolizar fácilmente usando condiciones estándar para desacetilación de alcoholes, por ejemplo tratando el compuesto con una base tal como hidróxido de sodio o potasio o carbonato de potasio en un solvente adecuado (por ejemplo, metanol o etanol). Esta reacción habitualmente tiene

lugar a RT sobre un período de 1 a 5 horas lo cual conduce a compuestos de la fórmula general (VI).

Los compuestos de la fórmula general (IV) se pueden preparar convenientemente de acuerdo con los procedimientos estándar informados en la literatura. Por ejemplo, se pueden preparar mediante tratamiento de los compuestos de la fórmula general (III) con una base tal como acetato de potasio. Esta reacción habitualmente tiene lugar en un solvente polar adecuado tal como dimetilformamida (DMF) y típicamente se conduce en un rango de temperaturas de entre 80 y 110°C, sobre un período de 0,5 a 4 horas.

Los compuestos de la fórmula (III) se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos conocidos mediante métodos bien conocidos por las personas versadas en la materia, comenzando a partir de compuestos de la fórmula general (II) (*J. Med. Chem.* 1982, 25, 1492-1495).

Ruta A2: como alternativa, los compuestos de la fórmula general (VI) se pueden preparar comenzando con la reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula (X) en la presencia de paraformaldehído, usando procedimientos conocidos para la formación de isoxazolidina, por cicloadición de nitronas (*J. Med. Chem.*, 25, 1492-1495, 1982). La reacción se conduce convenientemente en un solvente protogénico, tal como etanol, a temperaturas que varían en un rango entre 80 y 100°C. La hidroxilamina de la fórmula (X) se encuentran disponibles comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente usando procedimientos bien conocidos por las personas versadas en la materia, por ejemplo por reducción de una oxima con un agente reductor, tal como un complejo de borano-piridina (*J. Med. Chem.*, 40, 1955-1968, 1997) o por reacción de O-tetrahidropiranihidroxilamina con un agente

000043

alquilante adecuado, tales como haluros de alquilo (*Chem. Pharm. Bull.*, 46, 966-972, 1998).

Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar por hidrólisis de los compuestos de la fórmula (IV). Esta reacción preferentemente se conduce sometiendo los compuestos (IV) a la acción de una enzima, tal como la lipasa inmovilizada de *Candida antarctica* (Sigma Aldrich) (*Tetrahedron*, 50, 13165-13172, 1994).

Ruta A3: los compuestos de la fórmula general (VIII) se pueden preparar comenzando por la reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con HO-NH-THP. Esta reacción se puede conducir convenientemente en dioxano o en un solvente prótico tal como EtOH a una temperatura que varía en un rango entre 80 y 100°C. El grupo protector THP es clivado directamente bajo las condiciones de reacción. El compuesto obtenido (VIII) se puede proteger convenientemente y selectivamente por tratamiento con dihidropirano en un solvente adecuado tal como DCM o THF, a una temperatura de entre 0°C y RT, para obtener el compuesto de la fórmula (IX). La reacción se completa en un tiempo que varía en un rango de entre 0,5 y 3 horas. Los compuestos de la fórmula (IX) se pueden funcionalizar además con haluros de alquilo, haluros de acilo, isocianatos, cloruros de carbamoilo o cloruros de sulfonilo como se describió para la Ruta A1. El grupo protector THP se puede remover fácilmente mediante tratamiento del intermediario protegido con HCl en un solvente adecuado, tal como THF o dioxano. Esta reacción habitualmente tiene lugar a RT sobre un período de 1 a 15 horas lo cual conduce a compuestos de la fórmula general (VI).

Ruta A: la conversión del grupo hidroxilo de la porción 2-hidroxiacetilo en

la posición 6b de los compuestos de la fórmula general (VI) en un grupo saliente (LG) de los compuestos de la fórmula general (XI) se puede llevar a cabo por tratamiento de los compuestos de la fórmula (VI) con cloruro de metansulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo (March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience), en un solvente adecuado, tal como piridina. Esta reacción habitualmente se conduce a RT sobre un período de 1 a 5 horas.

El LG de los compuestos de la fórmula general (XI) se puede desplazar fácilmente mediante nucleófilos tales como aniones de haluro, alcoholes, tioles, tioácidos, aminas, amidas y carbaniones (*J. Org. Chem.*, 1042, 1999; *J. Steroid. Biochem.*, 13, 311-322, 1980), para obtener los compuestos de la fórmula general (I) y (I'), en donde $R1=(CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 0$, Z y R4 son como se definieron previamente. La reacción se conduce habitualmente en un solvente adecuado, tal como DCM, THF o dimetilformamida (DMF), en un rango de temperaturas de entre 0 y 80°C sobre un período de 1-5 h y se puede promover con una base tal como carbonato de sodio o potasio o hidruro de sodio. El producto obtenido se puede funcionalizar además modificando la porción introducida mediante la reacción de sustitución nucleofílica descrita.

Ruta B: la reacción de los compuestos de la fórmula (VI) se obtienen bajo condiciones de oxidación bien conocidas para dar los intermediarios de la fórmula general (XII). Esta reacción habitualmente se conduce al aire a RT sobre un período de 12 a 48 horas, en un solvente adecuado tal como THF en la presencia de una solución acuosa de una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio o potasio.

Ruta B1: la conversión de los intermediarios de la fórmula (XII) en los compuestos de la fórmula general (I) y (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$

000045

en donde $n = 0$, Z y R⁴ son como se definieron previamente, tiene lugar mediante tratamiento del ácido (XII) con uno o más equivalentes de un agente activador de ácido, tal como carbonildiimidazol. La reacción habitualmente se conduce en un solvente polar adecuado tal como DMF, en un rango de temperaturas de entre 0 y 80°C sobre un período de 1-2 horas. El ácido activado se puede hacer reaccionar con un nucleófilo, tal como alcoholes, tioles, tioácidos y aminas. La reacción se puede promover mediante una base, tal como carbonato de sodio o potasio, hidruro de sodio y tiene lugar a una temperatura que varía en un rango entre 0 y 20°C sobre un período de 1 a 24 horas.

Como alternativa, los intermediarios de la fórmula (XII) se pueden convertir en el correspondiente cloruro de acilo bajo condiciones bien conocidas, usando cloruro de oxalilo en un solvente adecuado, tal como DCM. El intermediario activado se puede hacer reaccionar con un nucleófilos, tales como alcoholes, tioles, tioácidos, aminas y carbaniones tales como cupratos de alquilo, arilo y heteroarilo u otros compuestos metalorgánicos descritos en la literatura por ser adecuados para la conversión de cloruros de acilo en las correspondientes cetonas.

Ruta B2: la conversión de los intermediarios de la fórmula (XII) en los compuestos de la fórmula general (XIII), derivados de la reacción del ácido (XII) con carbonildiimidazol, seguido por reacción con la sal de sodio de ácido tioacético y/o sulfuro de hidrógeno anhidro. La reacción habitualmente se conduce por adición de la solución de la sal preformada en el solvente de reacción a la solución del ácido activado a una temperatura que varía en un rango de entre 0 y 20°C. El intermediario tioácido (XIII) que se formó

. 000046

rápida­mente se hace reaccionar in situ con un reactivo alquilante, tal como bromoalcanos, lo cual conduce a los tioésteres de la fórmula general (I) y (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 0$, $Z = S$ y $R4$ son como se definieron previamente. La elección del bromoalcano adecuado, tal como bromo-clorometano, permite la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 0$, $Z = S$ y $R4$ son como se definieron previamente, que pueden ser modificados posteriormente. Por ejemplo, la reacción de estos compuestos en los cuales $R4$ es clorometilo con yoduro de potasio, seguido por tratamiento con fluoruro de plata, permite la preparación de los compuestos de la fórmula (I) y (I') en los cuales $R4 =$ fluorometilo. Estas reacciones son bien conocidas por las personas versadas en la materia (*J. Med. Chem.*, 37, 3717-3729, 1994).

Ruta C: reacción de los intermediarios de la fórmula general (IV) con las hidroxilaminas de la fórmula (X) en la presencia de paraformaldehído usando procedimientos conocidos para la formación de isoxazolidina por cicloadición de nitronas. La reacción se conduce convenientemente en un solvente protogénico, tal como etanol. La reacción tiene lugar convenientemente a temperatura alta, por ejemplo entre 60 y 85°C conduce a los compuestos de la fórmula general (I) y (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 1$, $Z = O$ y $R4 = Ac$.

Los intermediarios de la fórmula general (XIV) se pueden preparar por tratamiento de los compuestos de la fórmula general (I) y (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 1$, $Z = O$, $R4 = Ac$ y $X = H$, con cloruro de metansulfonilo en un solvente adecuado, tal como DMF, en la presencia de una base, tal como piridina. La reacción avanza a una temperatura que varía en un

000047

rango entre 80 y 100°C sobre un período de 1 a 5 horas.

La reacción de los compuestos de la fórmula (XIV) bajo condiciones bien conocidas para la preparación de clorohidrina comenzando a partir del correspondiente alqueno, permite obtener los compuestos de la fórmula general (I) y (I') en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 1$, $Z = O$, $R4 = H$ y $X = Cl$. La reacción comprende el uso de un agente de cloración, tal como N-clorosuccinimida o dicloro-5,5-dimetilhidantoína, y se promueve con un ácido, tal como ácido perclórico. La reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente polar tal como THF, en un rango de temperaturas de entre 0 y 20°C sobre un período de 1 a 4 horas. El éster de acetilo de los compuestos de la fórmula (XIV) se pueden hidrolizar fácilmente usando condiciones estándar para la desacetilación de alcoholes, por ejemplo mediante tratamiento del compuesto con una base tal como carbonato de sodio o potasio en un solvente, tal como metanol o etanol. Esta reacción habitualmente tiene lugar a una temperatura baja, que varía en un rango de entre 0 y 20°C, sobre un período de 0,5 a 2 horas.

Ruta D: reacción de los intermediarios de la fórmula general (VI) con cloruros de acilo, usando procedimientos bien conocidos por las personas versadas en la materia. La reacción convenientemente se conduce en DCM como solvente en la presencia de una base, tal como trietilamina, a temperatura ambiente sobre un período de entre 20 y 50 horas. Este procedimiento permite la preparación de los compuestos de la fórmula (I'), en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$, en donde $n = 1$, $Z = O$, $R4$ son como se definieron previamente.

Ruta E: el procedimiento en un recipiente para la síntesis de los

000048

compuestos de la fórmula general (XV) y la subsiguiente reacción de cicloadición permite obtener los compuestos de la fórmula general (I'). El primer paso de este procedimiento comprende la formación del correspondiente mesilato en el C21, comenzando a partir del intermediario (VII), bajo las condiciones bien conocidas con cloruro de mesilo y N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) en acetonitrilo seco. A continuación, se puede efectuar convenientemente la introducción de un átomo de flúor por adición *in situ* de fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) y KI y calentamiento sobre un período de 8 a 20 horas. La reacción de cicloadición del intermediario obtenido (XV) con las hidroxilaminas de la fórmula (X) en la presencia de paraformaldehído, bajo las condiciones conocidas descritas en la Ruta C, conduce a la formación de los compuestos de la fórmula general (I'), en donde $R1 = CH_2-F$ y $R2$ definido previamente.

Ventajosamente, los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, a una dosificación que comprende entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

Cuando se administran por la ruta de inhalación, la dosificación de los compuestos de la fórmula general (I) y (I') comprende ventajosamente entre 0,01 y 20 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 10 mg/día.

Preferentemente, los compuestos de la invención, solos o combinados con otros ingredientes activos, se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad respiratoria obstructiva, tal como asma, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Sin embargo, los compuestos de la invención se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en donde sea

importante una disminución de la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias.

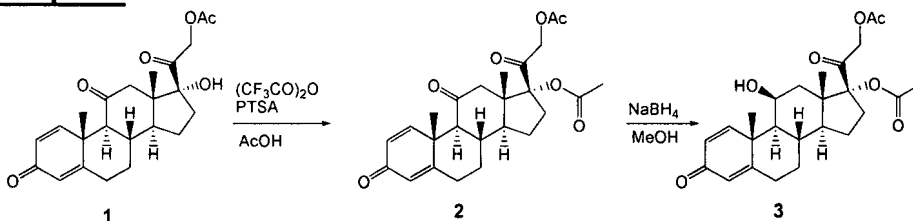
Los ejemplos de tales enfermedades incluyen enfermedades relacionadas con una inflamación tal como asma y otros trastornos alérgicos, COPD, rinitis aguda; rechazo de transplantes aguda reversa y exacerbaciones agudas de determinados trastornos autoinmunes, enfermedad de injerto-versus-huésped en transplantes de médula ósea; trastornos autoinmunes tales como artritis reumatoide y otras artritis; condiciones de la piel tales como lupus sistémica eritematosa, dermatomiositis sistémica, psoriasis; enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedades oftálmicas inflamatorias, trastornos hematológicos autoinmunes y exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple; transplante de riñón, hígado, corazón y de otros órganos; síndrome ocular agudo de Behçet, uveítis endógena, dermatitis atópica, enfermedad de intestino inflamatorio y síndrome nefrótico; enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica (CLL); anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia asociada con CLL; leucemia y linfoma maligno.

Preferentemente los compuestos de la invención se pueden administrar para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como condiciones severas leves a agudas de asma y COPD.

A continuación se describirá la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

000050

Ejemplo 1



Preparación de éster 2-((10R,13S,17R)-17-acetoxi-10,13-dimetil-3,11-dioxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (intermediario 2)

A una suspensión de éster 2-((10R,13S,17R)-17-hidroxi-10,13-dimetil-3,11-dioxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (intermediario 1) (2 g, 4,99 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (PTSA) (200 mg, 1,051 mmol) en ácido acético (5 ml), a 0°C, se agregó anhídrido trifluoroacético (5 ml, 35,4 mmol) lentamente a lo largo de un periodo de 10 min. Luego de agitar a 0°C por 20 min, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 hr.

La mezcla de la reacción se vertió en hielo/agua (130 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y AcOEt (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución de DCM a DCM AcOEt 50: 50 para dar el compuesto del título (2,64 g, rendimiento cuantitativo).

LC-MS (ESI POS): 445,2 (MH+)

Preparación de éster (10R,11S,13S,17R)-17-(2-acetoxi-acetil)-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-

000051

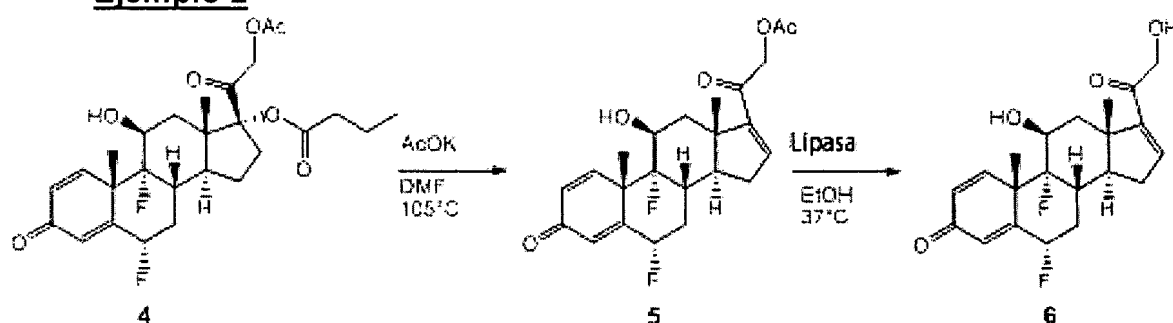
3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido acético (intermediario 3)

A una solución helada de (intermediario 2) (2,64 g, 5,97 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15,00 ml), se agregó borhidruro de sodio (221 mg, 5,84 mmol) en porciones durante un periodo de 2,5 hr. La mezcla de la reacción se vertió en HCl 1 N y hielo (150 ml). El precipitado formado se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución de DCM a DCM/AcOEt 40: 60 para dar el compuesto del título (1,21 g, 45,6% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,28 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,05 (t, 1 H), 4,92 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 4,48 - 4,58 (m, 1 H), 2,75 - 2,91 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 2,37 (ddd, 1 H), 2,18 - 2,21 (m, 3 H), 2,09 - 2,28 (m, 3 H), 2,07 (s, 3 H), 1,74 - 1,98 (m, 3 H), 1,51 - 1,70 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,26 - 1,39 (m, 2 H), 1,11 - 1,19 (m, 1 H), 1,05 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 445,2 (MH⁺)

Ejemplo 2



Preparación de éster 2-((6S,9R,10S,11S,13S)-6,9-difluoro-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (intermediario 5)

. 000052

A una solución de éster (9R,10S,11S,13S,17R)-17-(2-acetoxi-acetil)-9-cloro-11-hidroxi-10,13-dimetil-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico del ácido butírico (intermediario 4) (2,48 g, 4,88 mmol) en DMF anhidro (60 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó acetato de potasio (3,83 g, 39,0 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 100°C por 1,5 hr. La mezcla de la reacción fría se vertió en hielo y salmuera (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2,55 g de compuesto del título crudo el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): ppm 7,29 (dd, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 5,98 - 6,15 (m, 1 H), 5,68 (dddd, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,92 (d, 1 H), 3,98 - 4,23 (m, 1 H), 2,56 - 2,83 (m, 1 H), 2,26 - 2,44 (m, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 421,97 (MH⁺)

Preparación de (6S,9R,10S,11S,13S)-6,9-Difluoro-11-hidroxi-17-(2-hidroxi-acetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (intermediario 6)

A una solución de (intermediario 5) (2,55 g, 6,06 mmol) en etanol (100 ml), se agregó Lipasa de *Candida Antarctica* (2 U/mg) (510 mg, 6,06 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 37°C durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró, lavando con metanol, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución de DCM/AcOEt 90:10 a DCM/AcOEt 50:50, para dar 1,62 g de compuesto del título (70,6% de

000053

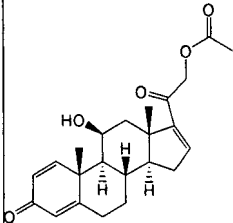
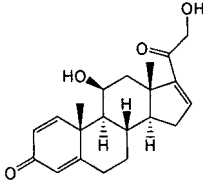
rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): ppm 7,29 (dd, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,09 - 6,17 (m, 1 H), 5,67 (dddd, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 4,77 (t, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 2,56 - 2,79 (m, 1 H), 2,39 (dd, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 2 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 1,76 (td, 1 H), 1,55 - 1,66 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H).

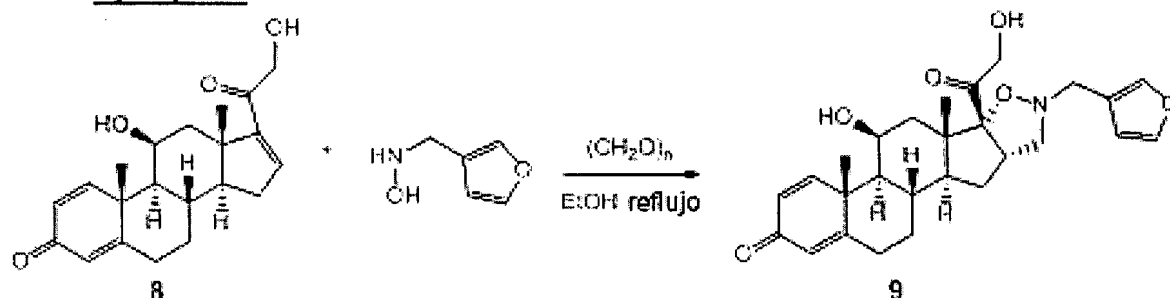
LC-MS (ESI POS): 379,99 (MH⁺)

Los Intermediarios 7 y 8 listados en la Tabla 1 se prepararon como se describe precedentemente para intermediarios 5 y 6, comenzando a partir de intermediario 3.

Tabla 1

Intermediario	Estructura	Rendimiento	Analítico
7		50%	LC-MS (ESI POS): 385,45 (MH ⁺) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) ppm 7,32 (d, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,03 (t, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,36 - 4,51 (m, 1 H), 2,55 - 2,73 (m, 1 H), 2,21 - 2,54 (m, 5 H), 2,19 (s, 3 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 1,66 (dd, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,04 - 1,44 (m, 4 H)
8		94%	LC-MS (ESI POS): 343,2 (MH ⁺) ¹ RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,34 (d, 1 H), 6,83 (dd, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,92 (t, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,74 (t, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 1 H), 2,43 (dd,

			1 H), 1,94 - 2,39 (m, 5 H), 1,42 - 1,48 (m, 1 H), 1,39 (dd, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 0,74 - 1,33 (m, 5 H)
--	--	--	--

Ejemplo 3

Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-8-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 9)

Una mezcla de (intermediario 8) (100 mg, 0,292 mmol), N-(furan-3-ilmetil)hidroxilamina (33 mg, 0,292 mmol) y paraformaldehído (50 mg, 0,999 mmol) en etanol (5 ml) se agitó a 105°C durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, para dar 58 mg de compuesto puro (42% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): ppm 7,38 (t, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,36 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,05 (t, 1 H), 4,45 - 4,63 (m, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,10 (d, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,38 - 3,61 (m, 2 H), 2,90 (br. s., 1 H), 2,48 - 2,69 (m, 1 H), 2,36 (ddd, 1 H), 2,14 - 2,29 (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 1,99 (dd, 1 H), 1,65 - 1,85 (m, 2 H), 1,49 - 1,67 (m, 4 H), 1,47 (s, 3 H), 1,04 - 1,21 (m, 1 H), 0,96 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 468,18 (MH⁺)

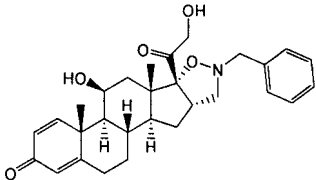
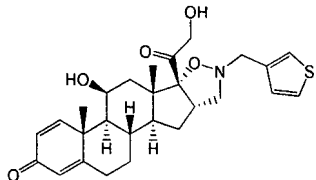
Los compuestos listados en la Tabla 2 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 9, mediante la cicloadición del intermediario

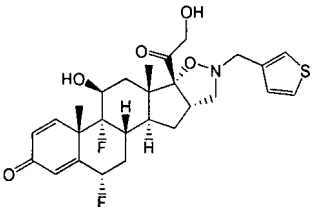
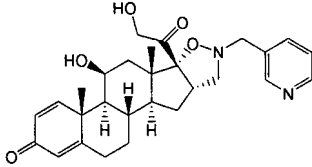
000055

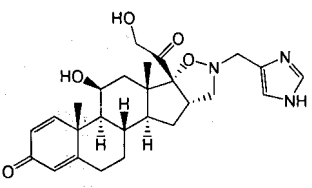
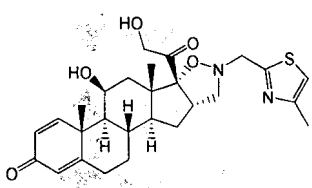
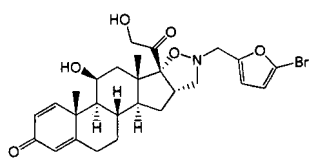
6 o 8 con la hidroxilamina adecuada.

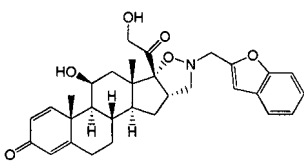
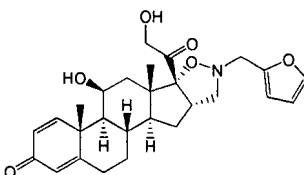
Los compuestos finales se purificaron mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice o HPLC preparativa.

Tabla 2

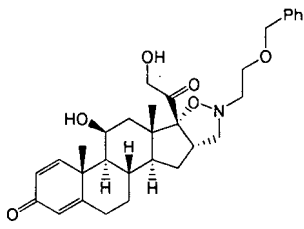
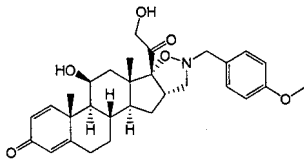
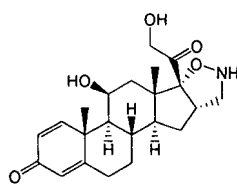
Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
10		39%	LC-MS (ESI POS): 478,37 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,24 - 7,40 (m, 5 H), 7,25 (d, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,06 (t, 1 H), 4,39 - 4,56 (m, 1 H), 4,20 - 4,36 (m, 1 H), 3,99 (dd, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,36 - 3,64 (m, 2 H), 2,84 (t, 1 H), 2,51 - 2,70 (m, 1 H), 2,37 (ddd, 1 H), 2,17 - 2,29 (m, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 1,98 (dd, 1 H), 1,64 - 1,85 (m, 1 H), 1,50 - 1,61 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,08 - 1,37 (m, 4 H), 0,95 (s, 3 H)
11		22%	LC-MS (ESI POS): 484,14 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,28 (dd, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,05 (t, 1 H), 4,43 - 4,55 (m, 1 H), 4,35 (d, 1 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,35 - 3,62 (m, 2 H), 2,76 - 3,04 (m, 1 H), 2,51 - 2,71 (m, 1 H), 2,37 (ddd, 1 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 1,99 (dd, 1 H), 1,50 - 1,82 (m,

			3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,16 (dd, 1 H), 0,95 (s, 3 H)
12		33%	LC-MS (ESI POS): 520,10 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,44 - 6,50 (m, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 5,41 (dddd, 1 H), 4,23 - 4,53 (m, 1 H), 4,23 - 4,51 (m, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 3,33 - 3,66 (m, 2 H), 2,85 (t, 1 H), 2,20 - 2,67 (m, 4 H), 1,93 - 2,22 (m, 1 H), 1,62 - 1,92 (m, 2 H), 1,54 (s, 3 H), 1,42 - 1,57 (m, 2 H), 0,95 (s, 3 H)
13		7%	LC-MS (ESI POS): 479,16 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 8,36 - 8,55 (m, 2 H), 7,68 (dt, 1 H), 7,34 (ddd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,94 (t, 1 H), 4,70 (d, 1 H), 4,54 - 4,67 (m, 1 H), 4,15 - 4,40 (m, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 3,75 (d, 1 H), 3,66 - 4,07 (m, 2 H), 3,44 - 3,63 (m, 1 H), 3,30 - 3,44 (m, 1 H), 2,53 - 2,64 (m, 1 H), 2,22 - 2,43 (m, 1 H), 1,91 - 2,21 (m, 3 H), 1,41 - 1,76 (m, 5 H), 1,38 (s, 3 H), 1,01 - 1,15 (m, 1 H), 0,97 (dd, 1 H), 0,79 (s, 3 H)

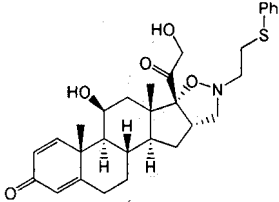
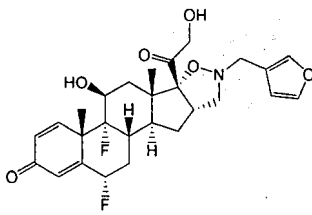
14		18%	LC-MS (ESI POS): 468,09 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 11,85 (br. s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,70 (d, 1 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 4,28 (br. s., 2 H), 4,13 - 4,37 (m, 1 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 3,54 - 4,01 (m, 2 H), 3,33 - 3,52 (m, 2 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 1,92 - 2,12 (m, 4 H), 1,49 - 1,76 (m, 4 H), 1,39 (s, 3 H), 0,91 - 1,13 (m, 2 H), 0,81 (s, 3 H)
15		30%	LC-MS (ESI POS): 468,09 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 11,85 (br. s., 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,70 (d, 1 H), 4,55 - 4,67 (m, 1 H), 4,28 (br. s., 2 H), 4,13 - 4,37 (m, 1 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 3,54 - 4,01 (m, 2 H), 3,33 - 3,52 (m, 2 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 1,92 - 2,12 (m, 4 H), 1,49 - 1,76 (m, 4 H), 1,39 (s, 3 H), 0,91 - 1,13 (m, 2 H), 0,81 (s, 3 H)
16		30%	LC-MS (ESI POS): RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,30 (d, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,70 (br. s., 1 H), 4,15 - 4,35 (m, 1 H), 4,28 (d, 1 H), 3,99 (d,

			1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,15 - 3,41 (m, 2 H), 2,38 - 2,50 (m, 1 H), 2,21 - 2,38 (m, 1 H), 1,77 - 2,19 (m, 3 H), 1,67 (d, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 1,38 (s, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 1 H), 0,98 - 1,11 (m, 1 H), 0,95 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
17		30%	LC-MS (ESI POS): 518,03 (MH⁺) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,02 - 7,25 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,18 (dd, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,33 (d, 1 H), 4,20 - 4,27 (m, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 3,43 - 3,61 (m, 1 H), 3,23 - 3,42 (m, 1 H), 2,39 - 2,50 (m, 4 H), 1,81 - 2,39 (m, 3 H), 1,37 - 1,79 (m, 5 H), 1,35 (s, 3 H), 0,78 (s, 3 H), 0,56 - 1,02 (m, 2 H)
18		60%	LC-MS (ESI POS): 468,12 (MH⁺) RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,36 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,34 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 6,05 (t, 1 H), 4,46 - 4,63 (m, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,20 - 3,73 (m, 2 H), 2,88 (t, 1 H), 2,48 - 2,69 (m, 1 H), 2,36 (ddd, 1 H), 1,87 - 2,30 (m, 5 H), 1,64 - 1,84 (m, 2 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,47 (s, 3

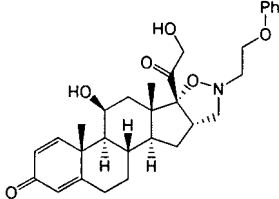
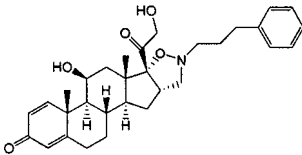
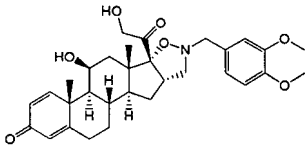
000059

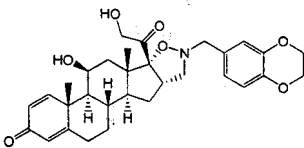
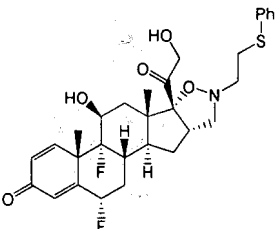
			H), 1,14 (dd, 1 H), 0,96 (s, 3 H)
19		50%	LC-MS (ESI POS): 522,19 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,29 - 7,45 (m, 5 H), 6,34 (dd, 1 H), 6,09 (t, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 4,48 (q, 1 H), 4,21 (d, 1 H), 3,29 - 3,89 (m, 3 H), 2,82 - 3,21 (m, 2 H), 2,03 - 2,77 (m, 7 H), 1,98 (dd, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,37 - 1,84 (m, 4 H), 1,14 (dd, 2 H), 0,97 (s, 3 H)
20		40%	LC-MS (ESI POS): 508,19 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,31 (d, 1 H) 7,18 (m, 2 H) 6,84 (m, 2 H) 6,17 (dd, 1 H) 5,87 - 5,96 (m, 1 H) 4,69 (d, 1 H) 4,54 - 4,66 (m, 1 H) 4,23 - 4,34 (m, 1 H) 4,05 - 4,23 (m, 1 H) 3,65 - 3,95 (m, 6 H) 3,31 - 3,50 (m, 1 H) 2,54 - 2,67 (m, 2 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 1,99 (s, 3 H) 1,42 - 1,74 (m, 5 H) 1,38 (s, 3 H) 0,88 - 1,12 (m, 2 H) 0,79 (s, 3 H)
21		50%	LC-MS (ESI POS): 388,12 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,31 (d, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 4,22 - 4,39 (m, 1 H), 4,10 (d, 1 H), 3,25 - 3,62 (m, 2 H), 2,68 - 2,90 (m, 1 H), 2,54 - 2,67 (m, 1 H), 2,23

000060

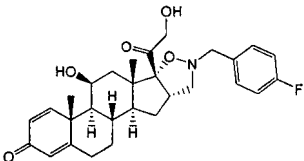
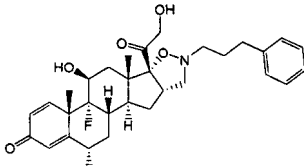
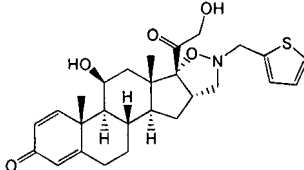
			- 2,42 (m, 1 H), 1,90 - 2,21 (m, 2 H), 1,41 - 1,90 (m, 4 H), 1,38 (s, 3 H), 0,96 - 1,22 (m, 2 H), 0,92 (dd, 1 H), 0,87 (s, 3 H)
22		23%	LC-MS (ESI POS): 524,07 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,25 - 7,40 (m, 5 H), 7,08 - 7,24 (m, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,09 (t, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 4,41 - 4,57 (m, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 3,33 - 3,78 (m, 2 H), 3,07 - 3,23 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 2,51 - 2,71 (m, 1 H), 2,33 - 2,44 (m, 1 H), 2,03 - 2,32 (m, 3 H), 1,99 (dd, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 2 H), 1,64 (dd, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 1 H), 1,10 - 1,25 (m, 1 H), 1,15 (dd, 1 H), 0,97 (s, 3 H)
23		47%	LC-MS (ESI POS): 504,07 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,59 (t, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,63 (dddd, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,70 (br. s., 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,10 - 4,23 (m, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,65 (d, 1 H), 3,30 - 3,55 (m, 2 H), 2,56 - 2,75 (m, 1 H), 2,02 - 2,29 (m, 3 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,50 - 1,78 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,81 (s, 3 H)

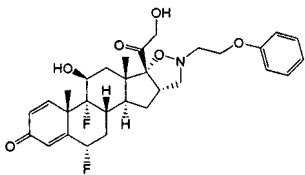
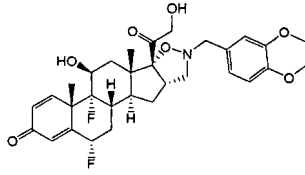
000061

24		31%	LC-MS (ESI POS): 508,18 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,38 - 7,52 (m, 1 H), 7,17 - 7,37 (m, 3 H), 6,73 - 7,07 (m, 3 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,21 - 4,33 (m, 1 H), 3,98 - 4,20 (m, 3 H), 3,26 - 3,41 (m, 2 H), 3,06 - 3,21 (m, 1 H), 2,85 - 3,04 (m, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,20 - 2,38 (m, 1 H), 1,85 - 2,20 (m, 2 H), 1,41 - 1,77 (m, 5 H), 1,38 (s, 3 H), 0,99 - 1,14 (m, 1 H), 0,93 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
25		24%	LC-MS (ESI POS): 506,09 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,12 - 7,33 (m, 6 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,49 (d, 1 H), 4,21 - 4,35 (m, 1 H), 4,10 (d, 1 H), 3,42 - 3,53 (m, 1 H), 3,21 - 3,42 (m, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 5 H), 2,26 - 2,39 (m, 1 H), 1,84 - 2,14 (m, 3 H), 1,48 - 1,80 (m, 6 H), 1,38 (s, 3 H), 1,35 - 1,45 (m, 1 H), 0,98 - 1,13 (m, 1 H), 0,94 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
26		49%	LC-MS (ESI POS): 538,21 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) □ ppm 7,31 (d, 1 H), 6,82 - 6,90 (m, 2 H), 6,78 (dd, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,27 (d, 1 H), 4,21 (d, 1

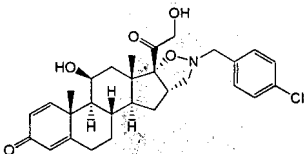
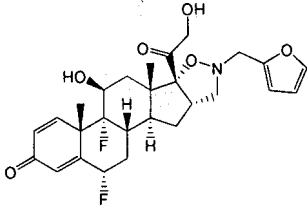
			H), 3,89 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,64 - 3,71 (m, 1 H), 3,29 - 3,54 (m, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 1 H), 2,22 - 2,40 (m, 1 H), 1,91 - 2,20 (m, 3 H), 1,50 - 1,81 (m, 4 H), 1,29 - 1,50 (m, 4 H), 0,99 - 1,13 (m, 1 H), 0,95 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
27		16%	LC-MS (ESI POS): 536,19 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,34 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,13 (t, 1 H), 4,41 - 4,66 (m, 2 H), 4,13 - 4,33 (m, 4 H), 4,11 (d, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 3,61 (br. s., 2 H), 2,48 - 2,73 (m, 1 H), 2,32 - 2,48 (m, 1 H), 1,90 - 2,28 (m, 3 H), 1,73 (br. s., 1 H), 1,64 (dd, 2 H), 1,47 (s, 2 H), 1,33 - 1,58 (m, 3 H), 1,02 - 1,21 (m, 2 H), 0,95 (s, 3 H)
28		18%	LC-MS (ESI POS): 560,07 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,12 - 7,35 (m, 6 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,76 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 4,13 - 4,19 (m, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 3,42 - 3,56 (m, 2 H), 3,06 - 3,20 (m, 2 H), 2,78 - 3,05 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 1,83 - 2,32 (m, 3 H), 1,51 - 1,70 (m,

000563

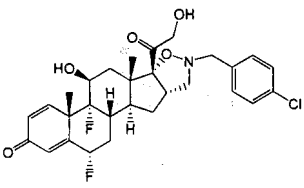
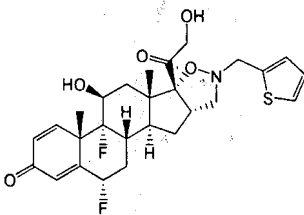
			3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
29		12%	LC-MS (ESI POS): 496,28 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,16 - 7,28 (m, 3 H), 6,95 - 7,10 (m, 2 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,06 (t, 1 H), 4,50 (q, 1 H), 4,26 (d, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 3,78 - 3,97 (m, 2 H), 3,38 - 3,71 (m, 2 H), 2,51 - 2,68 (m, 1 H), 2,37 (m, 1 H), 2,03 - 2,30 (m, 3 H), 1,95 (dd, 1 H), 1,50 - 1,82 (m, 5 H), 1,47 (s, 3 H), 1,09 - 1,34 (m, 1 H), 0,95 (s, 3 H)
30		60%	LC-MS (ESI POS): 546,31 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,10 - 7,34 (m, 6 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,63 (dddd, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 4,13 (dd, 1 H), 3,32 - 3,61 (m, 2 H), 2,54 - 2,71 (m, 4 H), 2,18 - 2,34 (m, 1 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 2 H), 1,69 - 1,86 (m, 2 H), 1,52 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,32 - 1,46 (m, 2 H), 0,82 (s, 3 H)
31		60%	LC-MS (ESI POS): 484,13 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 6,90 - 7,03 (m, 2 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 4,54 (d, 1 H), 4,46 - 4,55 (m, 1

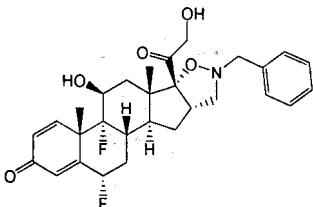
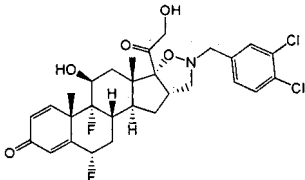
			H), 4,09 - 4,27 (m, 2 H), 4,11 (d, 1 H), 3,39 - 3,69 (m, 2 H), 2,59 (m, 1 H), 2,36 (ddd, 1 H), 2,19 (br. s., 1 H), 1,96 - 2,15 (m, 2 H), 1,56 - 1,76 (m, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,02 - 1,34 (m, 4 H), 0,96 (s, 3 H)
32		52%	LC-MS (ESI POS): 544,22 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 152,9° (c = 0,30, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,12 - 7,41 (m, 3 H), 6,80 - 7,04 (m, 3 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,51 - 5,86 (m, 1 H), 5,28 - 5,49 (m, 1 H), 4,72 (t, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 3,94 - 4,27 (m, 4 H), 3,55 (br. s., 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 3,06 - 3,22 (m, 1 H), 2,97 (dt, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 3 H), 1,81 - 2,04 (m, 1 H), 1,52 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,83 (s, 3 H)
33		87%	LC-MS (ESI POS): 574,21 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 167,9° (c = 0,30, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 4,06 - 4,35 (m, 2 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,69 (d, 1

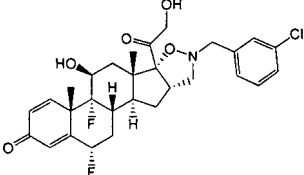
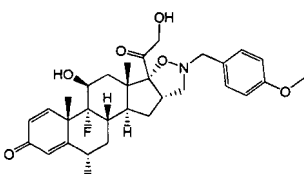
000065.

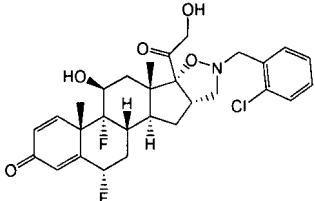
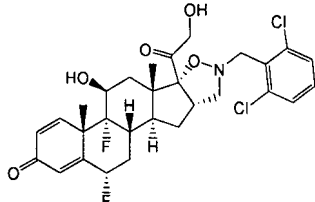
			H), 3,33 - 3,57 (m, 2 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,05 - 2,36 (m, 3 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 1,52 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
34		52%	LC-MS (ESI POS): 512,17 (MH+) $[\alpha]_D^{25} = + 217,5^\circ$ (c = 0,30, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,24 - 7,42 (m, 5 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 4,64 (t, 1 H), 4,21 - 4,37 (m, 1 H), 3,98 - 4,20 (m, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 3,31 - 3,59 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,22 - 2,40 (m, 1 H), 1,89 - 2,22 (m, 3 H), 1,49 - 1,70 (m, 4 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 1,38 (s, 3 H), 1,01 - 1,11 (m, 1 H), 0,95 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
35		59%	LC-MS (ESI POS): 504,02 (MH+) $[\alpha]_D^{25} = + 133,1^\circ$ (c = 0,30, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,55 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,22 - 6,35 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,78 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,71 (s br, 1 H), 4,27 (d, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 3,35 - 3,54 (m, 3 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,01 - 2,31 (m, 3 H), 1,84 - 1,98 (m, 1 H), 1,51 - 1,68

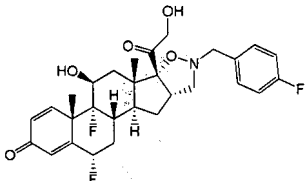
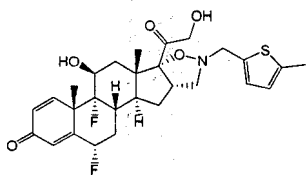
000066

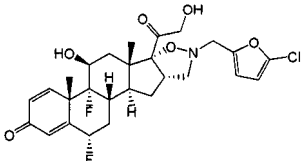
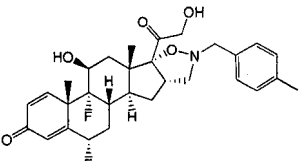
			(m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
36		84%	LC-MS (ESI POS): 547,99 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,20 - 7,43 (m, 5 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,81 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,54 - 4,78 (m, 1 H), 4,00 - 4,23 (m, 2 H), 3,81 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 (d, 1 H), 3,33 - 3,59 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,01 - 2,35 (m, 3 H), 1,77 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
37		43%	LC-MS (ESI POS): 519,98 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 129,9° (c = 0,63, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,83 - 7,03 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 2 H), 3,88 - 4,07 (m, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,04 - 2,39 (m, 3 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)

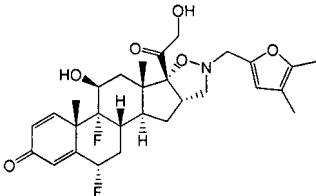
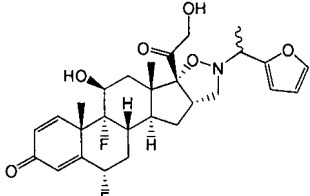
38		21%	LC-MS (ESI POS): 514,25 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 146,1° (c = 0,28, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,12 - 7,44 (m, 6 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,48 - 5,85 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,46 - 4,78 (m, 1 H), 4,04 - 4,29 (m, 2 H), 3,84 - 3,96 (m, 2 H), 3,78 (d, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,02 - 2,39 (m, 3 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,52 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
39		65%	LC-MS (ESI POS): 581,91 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 188,3° (c = 0,53, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,57 (d, <i>J</i> =8,22 Hz, 1 H), 7,53 (d, <i>J</i> =2,05 Hz, 1 H), 7,27 (dd, <i>J</i> =8,22, 1,76 Hz, 1 H), 7,25 (dd, <i>J</i> =9,98, 1,17 Hz, 1 H), 6,30 (dd, <i>J</i> =10,12, 1,91 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,48 - 5,80 (m, 1 H), 5,44 (dd, <i>J</i> =4,25, 1,32 Hz, 1 H), 4,73 (t, <i>J</i> =4,84 Hz, 1 H), 4,01 - 4,28 (m, 2 H), 3,86 - 4,03 (m, 2 H), 3,76 (d, <i>J</i> =14,09 Hz, 1 H), 3,46 - 3,60 (m, 1 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,06 - 2,37 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 1 H), 1,52 - 1,71 (m, 3 H), 1,49

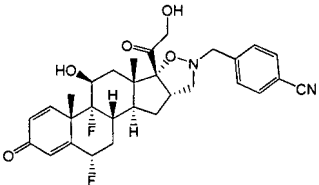
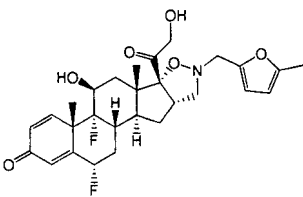
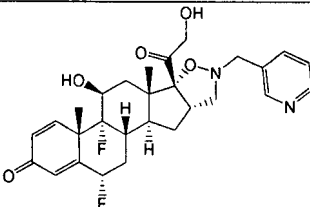
			(s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
40		61%	LC-MS (ESI POS): 548,19 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 176,9° (c = 0,55, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,14 - 7,41 (m, 5 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,50 - 5,81 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,48 - 4,82 (m, 1 H), 4,03 - 4,29 (m, 2 H), 3,85 - 4,01 (m, 2 H), 3,78 (d, 1 H), 3,45 - 3,57 (m, 1 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 2,57 - 2,71 (m, 1 H), 2,03 - 2,40 (m, 3 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
41		71%	LC-MS (ESI POS): 544,00 (MH+) [α] _D ²⁵ = +175,8 (C 0,50, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,26 (d, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,85 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,47 - 5,84 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,54 - 4,80 (m, 1 H), 4,07 - 4,28 (m, 2 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,81 (d, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,72 (d, 1 H), 3,33 - 3,53 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 1,99 - 2,35 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,67 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,32 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)

42		59%	LC-MS (ESI POS): 547,99 (MH+) [α] _D ²⁵ = +139,0 (c 0,58, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) d ppm 7,09 - 7,62 (m, 5 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,49 - 5,83 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,69 (t, 1 H), 4,00 - 4,24 (m, 2 H), 3,95 - 4,00 (m, 2 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,11 - 2,36 (m, 3 H), 1,85 - 2,02 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
43		60%	LC-MS (ESI POS): 581,99 (MH+) [α] _D ²⁵ = +168,4 (c=0,57, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,80 (m, 1 H), 5,42 (dd, 1 H), 4,60 (t, 1 H), 4,03 - 4,25 (m, 3 H), 3,77 - 3,89 (m, 2 H), 3,47 - 3,64 (m, 1 H), 3,32 - 3,40 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,11 - 2,37 (m, 3 H), 1,89 - 2,08 (m, 1 H), 1,52 - 1,67 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,41 - 1,46 (m, 1 H), 0,79 (s, 3 H)

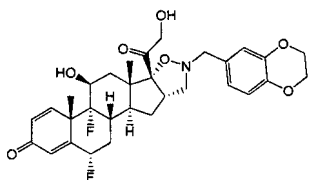
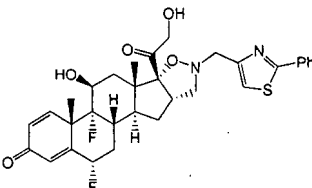
44		88%	LC-MS (ESI POS): 532,03 (MH⁺) [α]_D²⁵ = +175,3 (c=0,22, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,01 - 7,18 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,78 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,57 - 4,77 (m, 1 H), 3,99 - 4,26 (m, 2 H), 3,89 (d, 1 H), 3,83 - 3,95 (m, 1 H), 3,75 (d, 1 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,04 - 2,36 (m, 3 H), 1,78 - 1,99 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
45		98%	LC-MS (ESI POS): 534,16 (MH⁺) [α]_D²⁵ = +141,6 (c= 0,2 CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,62 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,51 - 5,78 (m, 1 H), 5,42 - 5,50 (m, 1 H), 4,60 - 4,83 (m, 1 H), 4,28 - 4,45 (m, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 3,96 - 4,12 (m, 2 H), 3,89 (d, 1 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 2,54 - 2,60 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,91 - 2,22 (m, 4 H), 1,51 - 1,65 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)

46		75%	LC-MS (ESI POS): 538,13 (MH+) [α] _D ²⁵ = +129,2 (C 0,2 CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,36 - 6,47 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,07 - 6,17 (m, 1 H), 5,51 - 5,80 (m, 1 H), 5,47 (dd, 1 H), 4,63 - 4,87 (m, 1 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 4,11 - 4,20 (m, 1 H), 4,00 (dd, 1 H), 3,92 (d, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 3,35 - 3,42 (m, 1 H), 2,57 - 2,63 (m, 1 H), 2,02 - 2,26 (m, 3 H), 1,79 - 1,98 (m, 1 H), 1,52 - 1,70 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
47		58%	LC-MS (ESI POS): 528,11 (MH+) [α] _D ²⁵ = +163,1° (c=0,50, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 7,02 - 7,20 (m, 4 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,51 - 5,74 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 4,10 - 4,27 (m, 2 H), 3,91 (dd, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,02 - 2,25 (m, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)

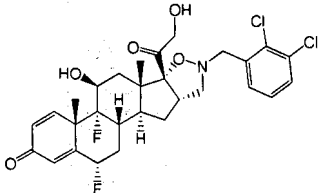
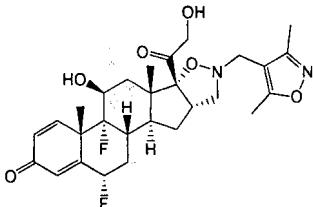
48		48%	LC-MS (ESI POS): 532,03 MH+ [α] _D ²⁵ = + 124,7 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,48 - 5,74 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,73 (t, 1 H), 4,38 (dd, 1 H), 4,10 - 4,23 (m, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 2 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,89 - 2,08 (m, 2 H), 1,84 (s, 3 H), 1,52 - 1,66 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,33 - 1,45 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
49		44%	LC-MS (ESI POS): 518,07 MH+ [α] _D ²⁵ = + 49,55 (c = 0,35, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,51 y 7,54 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,20 - 6,41 (m, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,74 (m, 1 H), 5,41 y 5,45 (dd, 1 H), 4,67 y 4,81 (t, 1 H), 4,06 - 4,28 (m, 2 H), 3,92 y 4,48 (dd, 1 H), 3,76 - 3,98 (m, 1 H), 3,39 - 3,52 y 3,00 - 3,15 (m, 1 H), 3,33 - 3,41 (m, 1 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 1,83 - 2,25 (m, 3 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,48 y 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,42 (m, 2 H), 1,31 y 1,40 (d, 3 H), 0,78 y 0,81 (s, 3 H)

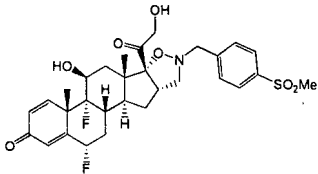
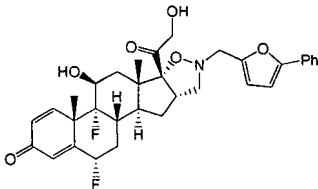
50		37%	LC-MS (ESI POS): 539,12 MH ⁺ RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,79 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,49 - 5,82 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,55 - 4,83 (m, 1 H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 3,93 - 4,11 (m, 2 H), 3,74 - 3,94 (m, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 1 H), 3,35 - 3,48 (m, 1 H), 2,57 - 2,72 (m, 1 H), 2,07 - 2,35 (m, 3 H), 1,76 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
51		78%	LC-MS (ESI POS): 518,13 MH ⁺ RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,14 (d, 1 H), 6,09 - 6,13 (m, 1 H), 5,98 (dq, 1 H), 5,49 - 5,77 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,73 (t, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 3,34 - 3,52 (m, 2 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 1 H), 2,20 (d, 3 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 1,51 - 1,67 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
52		73%	LC-MS (ESI POS): 515,33 MH ⁺ [α] _D ²⁵ = + 178,7 (c = 0,25, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz,

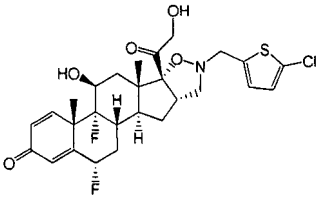
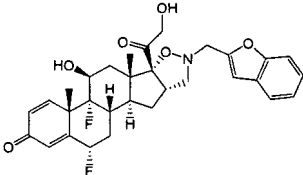
000074

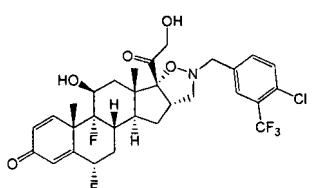
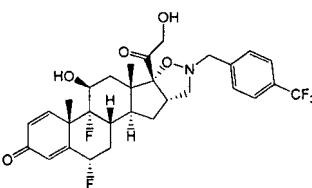
			DMSO-d ₆) ppm 8,41 - 8,54 (m, 2 H), 7,68 (dt, 1 H), 7,35 (ddd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,49 - 5,84 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,68 (br. s., 1 H), 4,11 - 4,24 (m, 1 H), 3,81 - 4,07 (m, 3 H), 3,76 (d, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 2,06 - 2,26 (m, 3 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 1,53 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
53		64%	LC-MS (ESI POS): 572,08 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 145,2 (c = 0,2, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,64 - 6,83 (m, 3 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,59 - 4,91 (m, 1 H), 4,11 - 4,32 (m, 6 H), 3,96 (dd, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 3,33 - 3,54 (m, 2 H), 2,57 - 2,70 (m, 1 H), 1,83 - 2,35 (m, 4 H), 1,51 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
54		54%	LC-MS (ESI POS): 597,07 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 144,2 (c = 0,28, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,83 - 7,99 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 3 H),

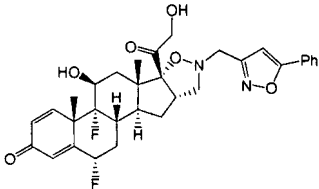
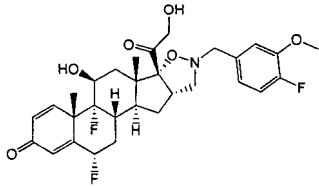
000075

			7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,74 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,37 (d, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 3,49 - 3,64 (m, 1 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,08 - 2,34 (m, 3 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 1,51 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
55		23%	LC-MS (ESI POS): 582,2 MH+ [α] _D ²⁵ = + 146 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,58 (dd, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,51 - 5,77 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,73 (t, 1 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 4,06 (d, 1 H), 4,06 (dd, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,46 - 3,60 (m, 1 H), 3,37 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,13 - 2,33 (m, 3 H), 1,78 - 1,98 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
56		76%	LC-MS (ESI POS): 533,1 MH+ [α] _D ²⁵ = + 120,1 (c = 0,16, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,81 (m, 1

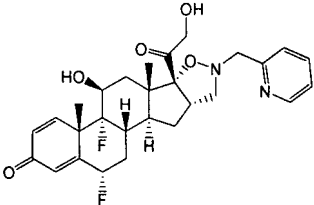
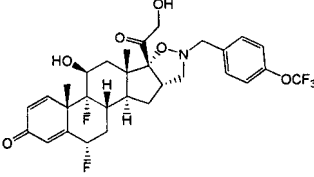
			H), 5,46 (d, 1 H), 4,70 (t, 1 H), 4,10 - 4,25 (m, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,74 (d, 1 H), 3,51 (d, 1 H), 3,43 - 3,48 (m, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,16 - 2,27 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
57		75%	LC-MS (ESI POS): 592,41 MH+ [α] _D ²⁵ = + 175,6 (c = 0,2, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,72 - 7,96 (m, 2 H), 7,45 - 7,60 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,74 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,75 (br. s., 1 H), 4,00 - 4,23 (m, 3 H), 3,81 - 3,96 (m, 2 H), 3,47 - 3,63 (m, 1 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 2,63 (br. s., 1 H), 2,05 - 2,26 (m, 3 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
58		93%	LC-MS (ESI POS): 580,46 MH+ [α] _D ²⁵ = + 120,8 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,56 - 7,70 (m, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 2 H), 6,86 (d, 1 H), 6,41

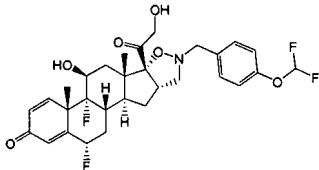
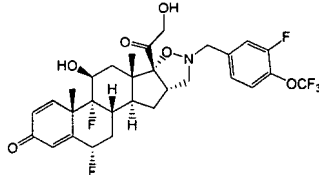
			(d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 5,44 (dd, 1 H), 4,70 (br. s., 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,10 - 4,23 (m, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 3,88 (m, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 2,06 - 2,31 (m, 3 H), 1,87 - 2,02 (m, 1 H), 1,52 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
59		64%	LC-MS (ESI POS): 554,36 MH+ [α] _D ²⁵ = + 174,0 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,26 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,74 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,79 (t, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 2 H), 4,03 (m, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 1 H), 2,03 - 2,25 (m, 3 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 (dd, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
60		63%	LC-MS (ESI POS): 554,2 MH+ [α] _D ²⁵ = + 159,9 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,13 - 7,37 (m, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 -

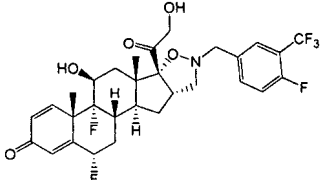
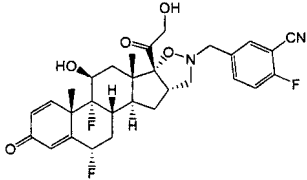
			5,80 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,62 - 4,83 (m, 1 H), 4,23 - 4,42 (m, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 2 H), 3,89 - 4,04 (m, 2 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,36 - 3,48 (m, 1 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 2,10 - 2,35 (m, 3 H), 1,82 - 2,01 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,48 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
61		50%	LC-MS (ESI POS): 615,97 MH+ [α] _D ²⁵ = + 185,7 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,75 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,80 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,60 - 4,84 (m, 1 H), 4,10 - 4,28 (m, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 3,75 - 3,94 (m, 2 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,58 - 2,68 (m, 1 H), 2,08 - 2,25 (m, 3 H), 1,76 - 2,00 (m, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,39 - 1,46 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
62		51%	LC-MS (ESI POS): 582,27 MH+ [α] _D ²⁵ = + 171,5 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,59 - 7,76 (m, 2 H), 7,41 - 7,57 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,06 - 6,16 (m, 1 H), 5,50 - 5,77

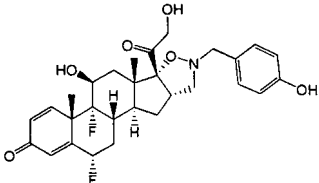
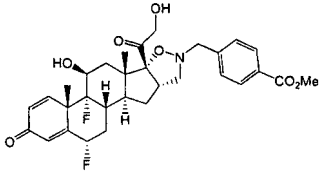
			(m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 1 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,76 - 3,97 (m, 2 H), 3,48 - 3,66 (m, 1 H), 3,38 - 3,48 (m, 1 H), 2,55 - 2,61 (m, 1 H), 2,03 - 2,27 (m, 2 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 1,51 - 1,67 (m, 4 H), 1,48 (s, 3 H), 1,37 - 1,46 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
63		70%	LC-MS (ESI POS): 581,08 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 120,9 (c = 0,2, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,71 - 7,90 (m, 2 H), 7,45 - 7,59 (m, 3 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,50 - 5,73 (m, 1 H), 5,39 - 5,48 (m, 1 H), 4,77 (dd, 1 H), 4,32 - 4,44 (m, 1 H), 4,09 - 4,25 (m, 2 H), 3,79 - 4,09 (m, 2 H), 3,51 - 3,67 (m, 1 H), 3,38 - 3,51 (m, 1 H), 2,60 (d, 1 H), 2,08 - 2,25 (m, 3 H), 1,87 - 2,06 (m, 1 H), 1,53 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,46 (m, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
64		37%	LC-MS (ESI POS): 562,07 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 185,6 (c = 0,2, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 (dd, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 6,82 (ddd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,78 (m, 1

000080

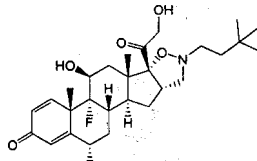
			H), 5,43 (br. s., 1 H), 4,58 - 4,81 (m, 1 H), 4,08 - 4,31 (m, 2 H), 3,84 - 4,01 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,71 (d, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 2,55 - 2,62 (m, 1 H), 2,07 - 2,26 (m, 3 H), 1,82 - 1,98 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
65		21%	LC-MS (ESI POS): 515,29 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 129,7$ (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 8,42 - 8,54 (m, 1 H) 7,75 (td, 1 H) 7,36 (d, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 6,30 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 5,48 - 5,75 (m, 1 H) 5,43 (d, 1 H) 4,64 - 4,80 (m, 1 H) 4,09 - 4,28 (m, 2 H) 3,99 - 4,09 (m, 1 H) 3,82 - 3,96 (m, 2 H) 3,37 - 3,61 (m, 2 H) 2,57 (br. s., 1 H) 2,08 - 2,26 (m, 2 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 1,52 - 1,69 (m, 2 H) 1,48 (s, 3 H) 1,40 - 1,53 (m, 2 H) 0,80 (s, 3 H)
66		65%	LC-MS (ESI POS): 597,99 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 174,3$ (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,76 (m, 1 H), 5,40 - 5,47 (m, 1 H), 4,69

			(br. s., 1 H), 4,04 - 4,23 (m, 2 H), 3,96 (d, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 3,80 (d, 1 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,35 - 3,44 (m, 1 H), 2,54 - 2,66 (m, 1 H), 2,04 - 2,27 (m, 3 H), 1,82 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
67		37%	LC-MS (ESI POS): 580,47 MH+ [α] _D ²⁵ = + 178,2 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 (t, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,75 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,57 - 4,75 (m, 1 H), 4,06 - 4,27 (m, 2 H), 3,91 (dd, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 3,77 (d, 1 H), 3,43 - 3,56 (m, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 2,04 - 2,26 (m, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 1,51 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,44 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
68		65%	LC-MS (ESI POS): 616,41 MH+ [α] _D ²⁵ = + 173,3 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,45 - 7,60 (m, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,79 (m, 1 H), 5,44 (d, 1 H), 4,64 - 4,83 (m, 1 H), 4,05 - 4,26 (m,

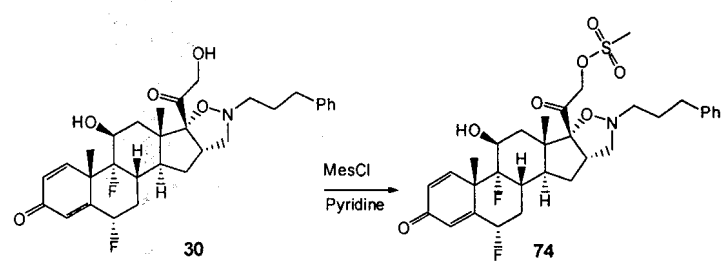
			2 H), 4,00 (d, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,80 (d, 1 H), 3,45 - 3,58 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,01 - 2,26 (m, 3 H), 1,77 - 1,98 (m, 1 H), 1,50 - 1,69 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
69		53%	LC-MS (ESI POS): 600,25 MH+ [α] _D ²⁵ = + 178,9 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,59 - 7,71 (m, 2 H), 7,39 - 7,53 (m, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,44 (br. s., 1 H), 4,49 - 4,82 (m, 1 H), 3,75 - 4,30 (m, 5 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 2,56 - 2,63 (m, 1 H), 2,07 - 2,25 (m, 3 H), 1,81 - 1,96 (m, 1 H), 1,52 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
70		61%	LC-MS (ESI POS): 557,44 MH+ [α] _D ²⁵ = + 208,6 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,80 (dd, 1 H), 7,69 (ddd, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,74 (m, 1 H), 5,44 (br. s., 1 H), 4,63 - 4,78 (m, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 1 H), 3,86 - 4,09 (m, 3 H), 3,71 - 3,89 (m, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1

			H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 2,57 - 2,67 (m, 1 H), 2,02 - 2,26 (m, 3 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 1,52 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,34 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
71		38%	LC-MS (ESI POS): 530,34 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 168,8 (c = 0,2, MeOH) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 9,27 (s, 1 H), 7,18 - 7,34 (m, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 6,61 - 6,75 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (q, 1 H), 5,50 - 5,73 (m, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,50 - 4,75 (m, 1 H), 4,10 - 4,28 (m, 2 H), 3,86 - 3,99 (m, 1 H), 3,62 - 3,80 (m, 2 H), 3,33 - 3,52 (m, 2 H), 2,55 - 2,63 (m, 1 H), 1,84 - 2,23 (m, 3 H), 1,52 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
72		47%	LC-MS (ESI POS): 572,44 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 216,1 (c 0,2, MeOH) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,83 - 8,01 (m, 2 H), 7,36 - 7,54 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,48 - 5,78 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,70 (t, 1 H), 4,11 - 4,25 (m, 1 H), 3,94 - 4,13 (m, 2 H), 3,87 - 3,92 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,71 - 3,83 (m, 1 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 -

000084

			2,69 (m, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 3 H), 1,81 - 2,00 (m, 1 H), 1,52 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 0,80 (s, 3 H)
73		48%	LC-MS (ESI POS): 508,26 MH+ [α] _D ²⁵ = +131,4 (c 0,213; CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,25 (dd, 1 H) 6,29 (dd, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 5,49 - 5,79 (m, 1 H) 5,44 (d, 1 H) 4,77 (t, 1 H) 4,48 (dd, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 1 H) 4,12 (dd, 1 H) 3,43 - 3,60 (m, 1 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 2,54 - 2,72 (m, 3 H) 2,08 - 2,34 (m, 2 H) 1,80 - 2,01 (m, 2 H) 1,51 - 1,71 (m, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,18 - 1,46 (m, 3 H) 0,86 (s, 9 H) 0,81 (s, 3 H)

Ejemplo 4



Preparación de éster 2-[(4aS, 4bR, 5S, 6aS,6bR,9aS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenilpropil)2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico del ácido metansulfónico (compuesto 74)

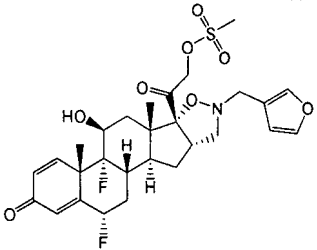
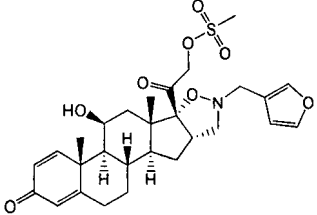
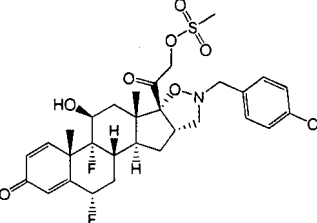
000085

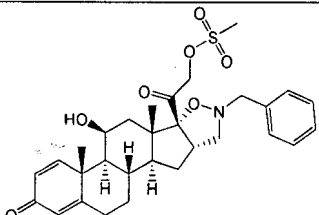
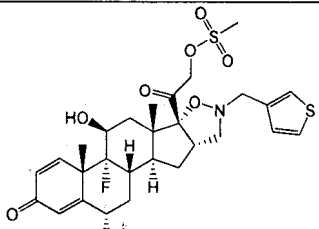
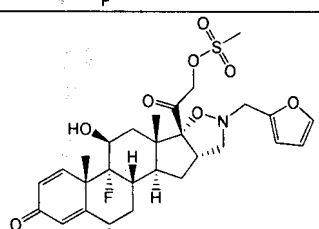
A una solución de compuesto 30 (100 mg, 0,185 mmol) en piridina (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de metansulfonilo (0,030 ml, 0,385 mmol). Luego de 5 hr de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en HCl 2 N y hielo (75 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 115 mg de compuesto 48 crudo.

LC-MS (ESI POS): 620,4 (MH+)

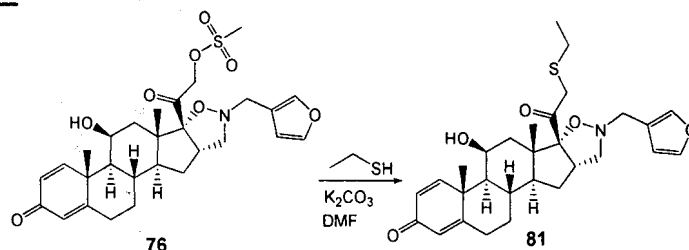
los compuestos listados en la Tabla 3 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 74:

Tabla 3

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
75		95%	LC-MS (ESI POS): 582,3 (MH+)
76		77%	LC-MS (ESI POS): 546,2 (MH+)
77		99%	LC-MS (ESI POS): 626,3 (MH+)

78		99%	LC-MS (ESI POS): 556,18 (MH ⁺)
79		67%	LC-MS (ESI POS): 598,1 (MH ⁺)
80		97%	LC-MS (ESI POS): 582,3 (MH ⁺)

Ejemplo 5



Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-6b-(2-Etilsulfanil-acetil)-8-furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 81)

A una dispersión de K₂CO₃ (41 mg, 0,297 mmol) en DMF anhidro (1 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó etano tiol (15 ml, 0,196 mmol). Luego de 10 min de agitación, se agregó compuesto 76 (107 mg, 0,196 mmol) disuelto en DMF anhidro (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hr y luego se vertió en HCl 2 N (20 ml) y hielo. La

000087

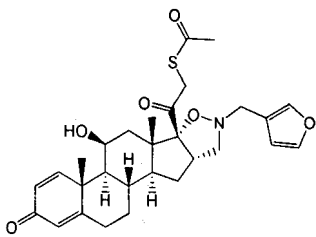
capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, en gradiente de elución de AcOEt/Éter de petróleo 10:90 a AcOEt/Éter de petróleo 40:60, para dar 68 mg del compuesto del título (68% de rendimiento).

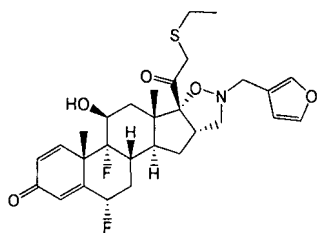
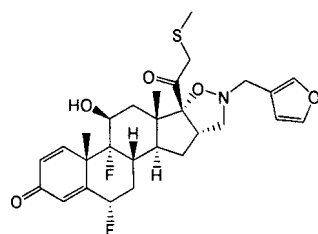
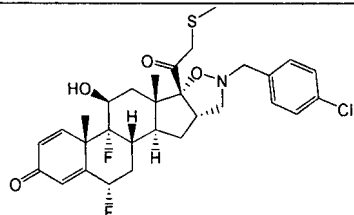
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,38 (t, 1 H), 7,33 - 7,36 (m, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,37 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,05 (t, 1 H), 4,50 (quin, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,44 (d, 1 H), 3,35 - 3,61 (m, 2 H), 3,40 (d, 1 H), 2,43 - 2,73 (m, 3 H), 2,36 (ddd, 1 H), 1,92 - 2,28 (m, 4 H), 1,60 - 1,91 (m, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,23 (t, 3 H), 1,08 - 1,38 (m, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 512,09 (MH⁺)

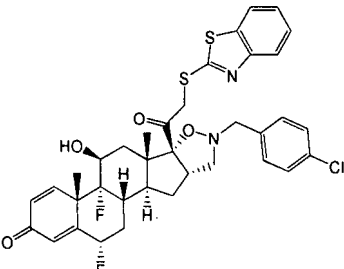
Los compuestos listados en la Tabla 4 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 81.

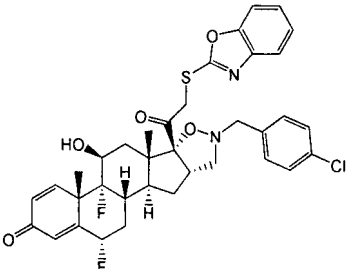
Tabla 4

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
82		66%	LC-MS (ESI POS): 526,12 (MH ⁺) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,38 (t, 1 H), 6,32 (dd, 1 H), 6,06 (t, 1 H), 4,52 (q, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,65 - 3,86 (m, 2 H), 3,36 - 3,63 (m, 1 H), 2,47 - 2,76 (m, 1 H), 2,31 - 2,46 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,91 - 2,31 (m, 5 H), 1,59 - 1,87 (m, 5 H), 1,48 (s, 3 H), 1,39 - 1,59 (m, 1 H), 1,08 -

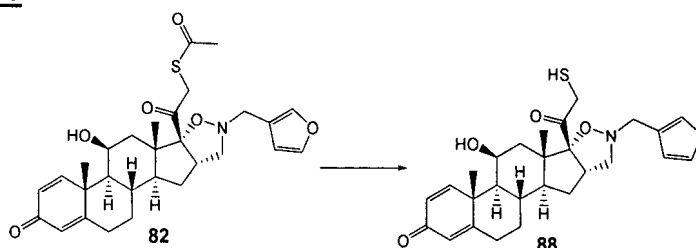
			1,38 (m, 3 H), 0,98 (s, 3 H)
83		77%	LC-MS (ESI POS): 548,11 (MH+) RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,32 - 7,48 (m, 2 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,35 - 6,38 (m, 1 H), 5,41 (dddd, 1 H), 4,29 - 4,56 (m, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 2 H), 3,48 (d, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 2,18 - 2,72 (m, 6 H), 2,10 (br. s., 1 H), 1,63 - 1,94 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,35 - 1,64 (m, 2 H), 1,23 (t, 3 H), 1,00 (s, 3 H)
84		63%	LC-MS (ESI POS): 534,16 (MH+) RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,38 (t, 1 H), 7,34 - 7,36 (m, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,43 - 6,49 (m, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,36 (dd, 1 H), 5,41 (dddd, 1 H), 4,32 - 4,52 (m, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,38 - 3,67 (m, 3 H), 3,28 (d, 1 H), 2,25 - 2,57 (m, 4 H), 2,01 - 2,14 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,64 - 1,92 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H), 1,00 (s, 3 H)
85		69%	LC-MS (ESI POS): 578,34 MH+ $[\alpha]_D^{25} = +169,3$ (c = 0,2, MeOH) RMN ^1H (300 MHz,

000089

			DMSO-d ₆) ppm 7,28 - 7,45 (m, 4 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,16 (m, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 3,75 (d, 1 H), 3,43 - 3,64 (m, 1 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 3,26 (s, 2 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 2,04 - 2,35 (m, 3 H), 1,84 - 1,99 (m, 1 H), 1,92 (s, 3 H), 1,51 - 1,78 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,51 (m, 1 H), 0,82 (s, 3 H)
86		26%	LC-MS (ESI POS): 697,16 MH+ [α] _D ²⁵ = + 200,1 (c = 0,265, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,70 - 7,87 (m, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 4 H) 7,14 (dd, 1 H) 6,45 - 6,51 (m, 1 H) 6,42 (dd, 1 H) 5,41 (dddd, 1 H) 4,41 - 4,53 (m, 1 H) 4,34 (d, 1 H) 4,03 (d, 1 H) 3,90 (s, 2 H) 3,47 - 3,68 (m, 2 H) 2,24 - 2,62 (m, 4 H) 1,96 (d, 1 H) 1,73 - 1,90 (m, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,50 (dd, 1 H) 1,02 (s, 3 H)

87		LC-MS (ESI POS): 681,32 MH ⁺ $[\alpha]_D^{25} = +173,5$ (c = 0,44, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,37 - 7,59 (m, 2 H) 7,20 - 7,37 (m, 6 H) 7,16 (dd, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 5,41 (dddd, 1 H) 4,37 - 4,53 (m, 1 H) 4,25 (d, 1 H) 4,12 (d, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 3,41 - 3,73 (m, 2 H) 2,17 - 2,58 (m, 5 H) 1,92 - 2,17 (m, 1 H) 1,66 - 1,92 (m, 2 H) 1,56 (s, 3 H) 1,43 - 1,54 (m, 1 H) 1,03 (s, 3 H)
----	--	---

Ejemplo 6



Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-8-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-6b-(2-mercapto-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 88)

A una solución de compuesto 82 (63 mg, 0,120 mmol) en etanol desgasificado (7 ml) y agua (3 ml), a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó 1 N NaOH (120 µl, 0,120 mmol). Luego de agitar a 0°C por 3,5 hr, la mezcla de la reacción se vertió en HCl 2 N (1 ml) y salmuera (10 ml). La capa

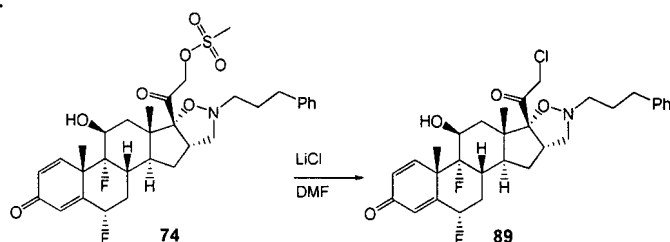
000091

acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, en gradiente de elución de DCM a DCM/AcOEt 80: 20, para dar 20 mg de compuesto puro (34% de rendimiento).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,58 (t, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,93 (t, 1 H), 4,70 (d, 1 H), 4,14 - 4,44 (m, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,66 (d, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,29 - 3,53 (m, 2 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,20 - 2,35 (m, 1 H), 1,87 - 2,22 (m, 3 H), 1,73 (d, 2 H), 1,50 - 1,71 (m, 2 H), 1,38 (s, 3 H), 1,30 - 1,51 (m, 1 H), 0,99 - 1,13 (m, 1 H), 0,95 (dd, 1 H), 0,81 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 484,09 (MH $^+$)

Ejemplo 7



Preparación de (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-6b-(2-Cloro-acetil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(3-fenil-propil)-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 89)

A una solución de cloruro de litio (97 mg, 2,285 mmol) en DMF anhidro (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó compuesto 74 (118 mg, 0,190 mmol) disuelto en DMF anhidro (2 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 65°C por 3,5 hr. La mezcla de la reacción se vertió en HCl 2N y hielo (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos

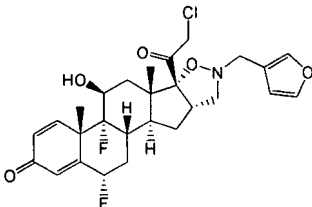
combinados se lavaron con agua (2 x 40 ml), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 85: 15, para dar 78 mg de compuesto del título (73,1% de rendimiento).

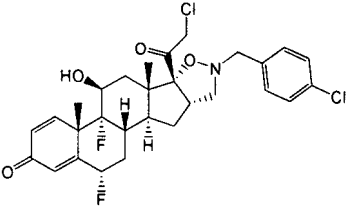
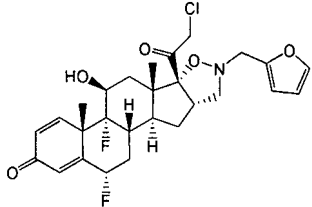
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,03 - 7,34 (m, 6 H), 6,29 (dd, *J*=10,12, 1,91 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,78 (m, 1 H), 5,45 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J*=17,31 Hz, 1 H), 4,54 (d, *J*=17,31 Hz, 1 H), 3,98 - 4,24 (m, 1 H), 3,45 - 3,62 (m, 1 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 2,70 (t, *J*=7,19 Hz, 2 H), 2,59 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H), 2,05 - 2,35 (m, 2 H), 1,97 (br. s., 2 H), 1,54 - 1,85 (m, 6 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,46 (m, 1 H), 0,84 (s, 3 H).

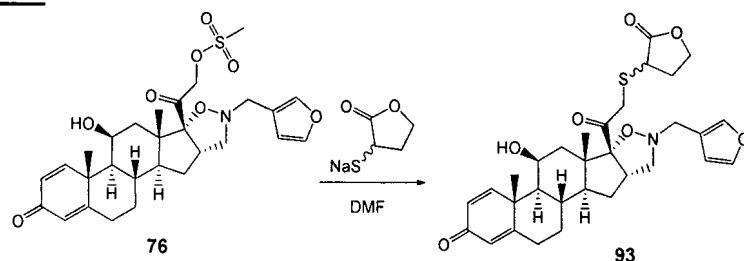
LC-MS (ESI POS) 560,0 (MH⁺)

Los compuestos listados en la Tabla 5 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 89.

Tabla 5

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
90		66%	LC-MS (ESI POS): 522,05 (MH ⁺) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,61 (t, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,42 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,80 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 4,05 - 4,24 (m, 1 H), 3,81 (d, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,02 - 2,36 (m, 3 H), 1,86 - 2,02 (m, 1 H), 1,52 -

			1,78 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,33 - 1,48 (m, 1 H), 0,83 (s, 3 H)
91		46%	LC-MS (ESI POS): 566,02 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,18 - 7,45 (m, 5 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,50 - 5,82 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,08 - 2,33 (m, 3 H), 1,79 - 1,98 (m, 1 H), 1,51 - 1,74 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,40 - 1,48 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)
92		73%	LC-MS (ESI POS): 522,2 MH+ RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,57 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,26 - 6,33 (m, 2 H), 6,07 - 6,16 (m, 1 H), 5,63 (dddd, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,34 (d, 1 H), 4,11 - 4,23 (m, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,43 - 3,61 (m, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 1 H), 2,56 - 2,73 (m, 1 H), 2,07 - 2,37 (m, 3 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,44 (dd, 1 H), 0,82 (s, 3 H)

Ejemplo 8

Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-8-Furan-3-ilmetil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-ilsulfanil)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 93)

Una solución de 3-mercapto-dihidro-furan-2-ona (37 mg, 0,312 mmol) en THF anhidro (1 ml) se agregó por goteo a una suspensión en agitación de NaH (13 mg, 0,325 mmol, 60% suspensión en aceite mineral) en THF anhidro (1,5 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C por 30 min. Se agregó una solución de compuesto 76 (170 mg, 0,312 mmol) en THF anhidro (2 ml) lentamente por goteo y la mezcla se agitó a 0°C por 2 hr y a temperatura ambiente por 3 hr. La mezcla de la reacción se vertió en agua (20 ml) y hielo y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 25: 75, para dar 97 mg de compuesto puro (55% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,32 - 7,43 (m, 2 H), 7,18 - 7,32 (m, 2 H), 6,33 - 6,43 (m, 1 H), 6,26 - 6,34 (m, 1 H), 5,82 - 6,13 (m, 1 H), 4,46 - 4,58 (m, 1 H), 4,24 - 4,69 (m, 2 H), 3,31 - 4,21 (m, 7 H), 2,48 - 2,87 (m, 2 H), 2,30 - 2,49 (m, 1 H), 1,86 - 2,29 (m, 5 H), 1,60 - 1,86 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H),

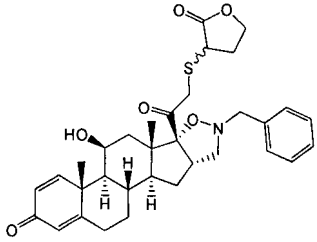
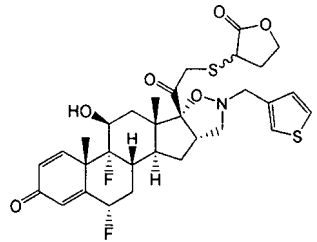
- 000095

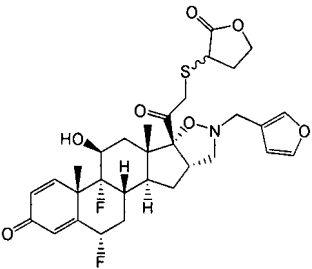
1,38 - 1,63 (m, 1 H), 1,25 - 1,37 (m, 1 H), 1,06 - 1,20 (m, 2 H), 0,98 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 568,11 (MH+)

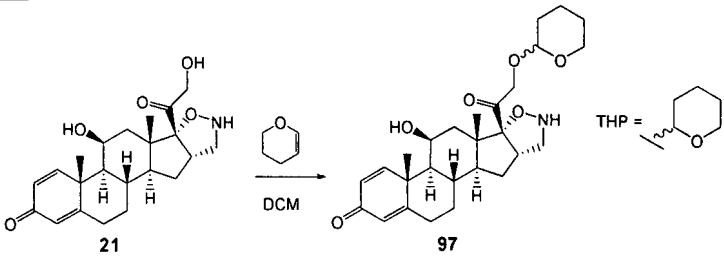
Los compuestos listados en la Tabla 6 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 93:

Tabla 6

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
94		10%	LC-MS (ESI POS): 578,19 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,18 - 7,41 (m, 6 H), 6,32 (dd, 1 H), 6,07 (t, 1 H), 4,25 - 4,54 (m, 3 H), 3,68 - 3,98 (m, 4 H), 3,31 - 3,64 (m, 3 H), 2,51 - 2,76 (m, 2 H), 2,30 - 2,45 (m, 1 H), 2,03 - 2,29 (m, 5 H), 1,85 - 2,01 (m, 2 H), 1,59 - 1,83 (m, 2 H), 1,48 - 1,54 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,06 - 1,24 (m, 2 H), 0,98 (s, 3 H)
95		30%	LC-MS (ESI POS): 620,06 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,09 - 7,21 (m, 2 H), 7,02 (dd, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 5,40 (dddd, 1 H), 4,14 - 4,60 (m, 3 H), 3,66 - 4,13 (m, 4 H), 3,32 - 3,67 (m, 3 H), 2,59 - 2,79 (m, 1 H), 2,04 - 2,59 (m, 6 H), 1,90 - 2,03 (m, 2 H), 1,59 - 1,89 (m, 2 H), 1,54 (s, 3 H), 1,47 (dd, 1

			H), 0,98 (s, 3 H)
			LC-MS (ESI POS): 604,07 (MH+)
			¹ RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm
			7,32 - 7,43 (m, 2 H),
			7,07 - 7,18 (m, 1 H),
			6,46 (s, 1 H), 6,32 - 6,43
			(m, 2 H), 4,99 - 5,71 (m,
			1 H), 4,24 - 4,62 (m, 3
			H), 3,36 - 4,02 (m, 7 H),
			1,96 - 2,88 (m, 5 H),
			1,54 (s, 3 H), 1,37 - 1,93
			(m, 4 H), 1,25 - 1,40 (m,
			1 H), 0,94 - 1,05 (m, 3
			H), 0,73 - 0,94 (m, 1 H)
96		76%	

Ejemplo 9



Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-Hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (intermediario 97)

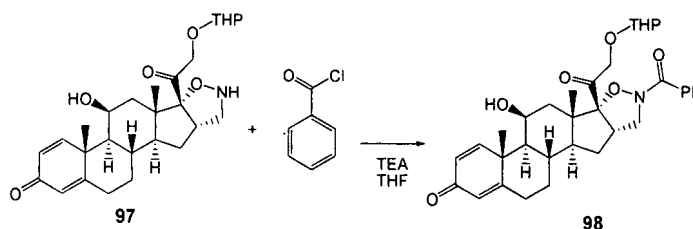
A una solución de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (intermediario 21) (250 mg, 0,64 mmol) en DCM (10 ml), a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó DHP (161 µl, 1,9 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice en DCM/AcOEt 80: 20, para dar 260 mg del compuesto del

000097

título (86% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 444,2 (MH⁺)

Ejemplo 10



Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-8-Benzoil-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-6b-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acetil]-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (intermediario 98)

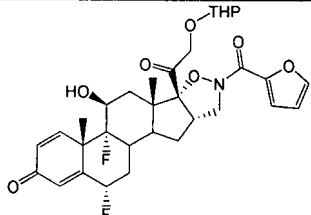
A una solución de intermediario 97 (130 mg, 0,27 mmol) en THF anhidro (2,7 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó trietilamina (75 µl, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó por 15 min a 0°C. Se agregó cloruro de benzoilo (63 µl, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó por otros 15 min. La mezcla se diluyó con AcOEt (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. el crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice en DCM/AcOEt 80: 20, para dar 120 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (77% de rendimiento).

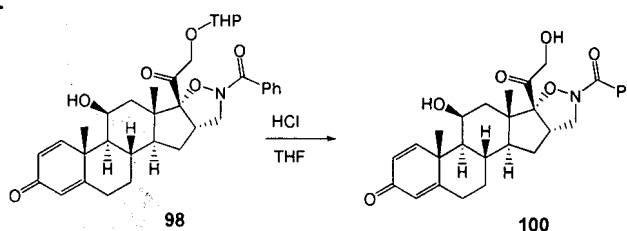
LC-MS (ESI POS): 576,15 (MH⁺)

Los Intermediarios listados en la Tabla 7 se prepararon como se describe precedentemente para intermediario 98, haciendo reaccionar intermediario 97 con un cloruro de acilo adecuado.

000098

Tabla 7

Intermediario	Estructura	Rendimiento	Analítico
99		71%	LC-MS (ESI POS): 602,1 (MH ⁺)

Ejemplo 11

Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-8-Benzoil-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 100)

A una solución de intermediario 98 (120 mg, 0,20 mmol) en THF (6 ml), HCl 1N (3 ml) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 14 hr. La mezcla se diluyó con AcOEt (30 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa, para dar 41,3 mg del compuesto del título (42% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,57 - 7,71 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,15 (t, 1 H), 4,44 - 4,56 (m, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 4,21 (dd, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 3,73 (td, 1 H), 3,53 (dd, 1 H), 2,53 - 2,72 (m, 1 H), 2,42 (ddd, 1 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 2,06 -

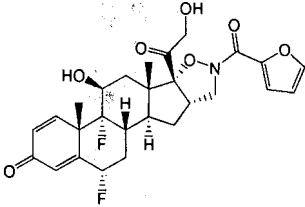
000099

2,17 (m, 1 H), 1,96 - 2,06 (m, 1 H), 1,85 (ddd, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 2 H), 1,62 (dd, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,09 - 1,33 (m, 1 H), 1,04 (dd, 1 H), 1,01 (s, 3 H).

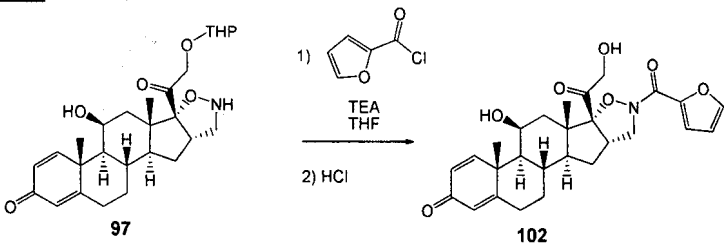
LC-MS (ESI POS): 492,10 (MH+)

El compuesto 101 se preparó como se describe precedentemente para compuesto 100:

Tabla 8

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
101		55%	LC-MS (ESI POS): 518,05 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,92 (d, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,52 - 5,57 (m, 1 H), 5,44 - 5,83 (m, 1 H), 5,03 (t, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 4,06 - 4,34 (m, 3 H), 3,58 - 3,75 (m, 1 H), 3,52 (dd, 1 H), 2,60 - 2,80 (m, 1 H), 1,97 - 2,26 (m, 3 H), 1,67 - 1,91 (m, 2 H), 1,51 - 1,66 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H)

Ejemplo 12



Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-8-(Furan-2-carbonil)-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-

000100

tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 102)

A una solución de intermediario 97 y trietilamina (117 ml, 0,84 mmol), en THF seco, bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, se agregó cloruro de 2-furoilo (76 µl, 0,77 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 5 minutos. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se disolvió en THF (2 ml), acetonitrilo (2 ml) y agua (10 ml). Se agregó HCl 1 N a esta mezcla y se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó DCM (15 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar 40 mg del compuesto del título (11% de rendimiento).

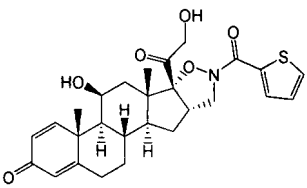
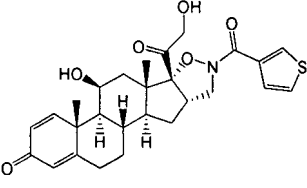
RMN ¹H RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,90 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,80 (br. s., 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,27 - 4,38 (m, 1 H), 4,20 (dd, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 3,53 - 3,67 (m, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,22 - 2,39 (m, 2 H), 1,94 - 2,17 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 2 H), 1,50 - 1,82 (m, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 0,99 - 1,15 (m, 1 H), 0,92 - 1,00 (m, 1 H), 0,92 (s, 3 H).

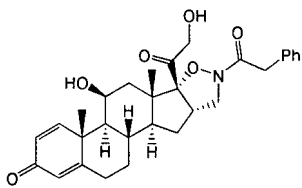
LC-MS (ESI POS): 482,00 (MH⁺)

Los compuestos listados en la Tabla 9 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 102:

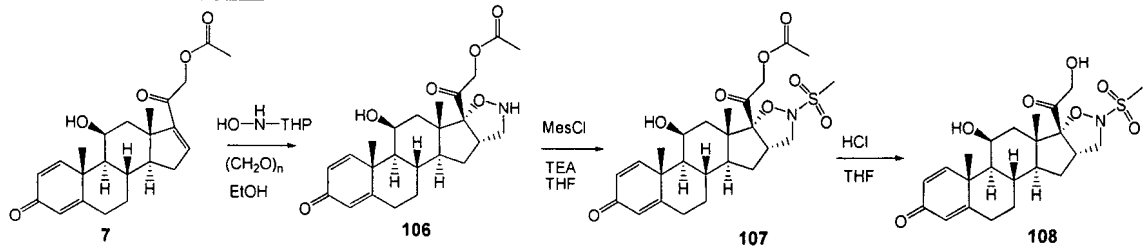
. 000101

Tabla 9

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
103		12%	LC-MS (ESI POS): 498,08 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,89 (dd, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 6,15 (dd, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,81 (br. s., 1 H), 4,37 (d, 1 H), 4,27 - 4,37 (m, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 3,48 - 3,72 (m, 2 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,21 - 2,39 (m, 1 H), 1,84 - 2,17 (m, 5 H), 1,53 - 1,84 (m, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,91 (dd, 1 H)
104		15%	LC-MS (ESI POS): 498,14 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 8,15 (dd, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,17 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,77 (br. s., 1 H), 4,20 - 4,40 (m, 2 H), 3,97 - 4,19 (m, 2 H), 3,45 - 3,64 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 2,28 - 2,43 (m, 1 H), 1,91 - 2,16 (m, 2 H), 1,51 - 1,84 (m, 5 H), 1,38 (s, 3 H), 0,94 - 1,14 (m, 1 H), 0,90 (s, 3 H), 0,87 (dd, 1 H)

105		8%	LC-MS (ESI POS): 506,23 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,10 - 7,39 (m, 6 H), 6,36 (dd, 1 H), 6,09 (t, 1 H), 4,35 - 4,63 (m, 2 H), 4,26 (d, 1 H), 3,81 - 3,97 (m, 1 H), 3,44 - 3,81 (m, 4 H), 2,44 - 2,66 (m, 1 H), 2,26 - 2,42 (m, 1 H), 2,05 - 2,18 (m, 2 H), 1,81 - 2,04 (m, 2 H), 1,64 (dd, 2 H), 1,49 - 1,59 (m, 2 H), 1,43 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,72 - 0,97 (m, 1 H)
-----	---	----	---

Ejemplo 13



Preparación de éster 2-((4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (compuesto 106)

El compuesto del título se obtuvo en 55% de rendimiento, comenzando a partir de intermediario 7, como se describe precedentemente para compuesto 9 (Ejemplo 3).

LC-MS (ESI POS): 430,3 (MH+)

Preparación de éster 2-((4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-hidroxi-8-metansulfonil-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-

tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (compuesto 107)

Se disolvió Compuesto 106 (120 mg, 0,28 mmol) en DCM anhidro (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó trietilamina (75 μ l, 0,54 mmol) y cloruro de metansulfonilo (75 μ l, 0,54 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM/AcOEt 90: 10 y DCM/AcOEt 50:50, para dar 74 mg de compuesto puro (52% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 508,3 (MH⁺)

Preparación de (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-8-metansulfonil-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 108)

A una solución de éster 2-((4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-hidroxi-8-metansulfonil-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico de ácido acético (compuesto 107) (74 mg, 0,16 mmol) en metanol desgasificado (5 ml) y agua (5 ml), a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó NaOH 1 N (180 μ l) y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 10 minutos. La mezcla de la reacción se acidificó a pH 2, se concentró y el residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para dar 11,5 mg del compuesto del título (17% de rendimiento).

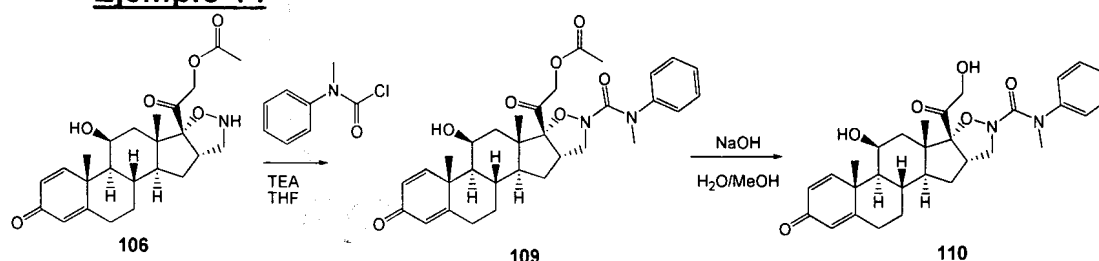
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): ppm 7,26 (d, 1 H), 6,33 (dd, 1 H),

000104

6,08 (t, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 4,54 (q, 1 H), 4,23 (d, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,78 (td, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,51 - 2,71 (m, 1 H), 2,39 (ddd, 1 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,01 - 2,17 (m, 3 H), 1,77 - 1,95 (m, 1 H), 1,58 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 1,09 - 1,32 (m, 2 H), 1,01 (s, 3 H)

LC_MS (ESI POS): 466,09 (MH⁺)

Ejemplo 14



Preparación de éster 2-[(4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-8-(metil-fenil-carbamoyl)-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico de ácido acético (compuesto 109)

Se disolvió Compuesto 106 (200 mg, 0,50 mmol) en DCM anhidro (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó trietilamina (71 μ l, 0,51 mmol) y cloruro de N-Metil-N-fenilcarbamoylo (87 mg, 0,51 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 3 hr y a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se agregó HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa, para dar 66 mg de compuesto puro (23% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 563,7 (MH⁺)

Preparación de metil-fenil-amida del ácido (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-

000105

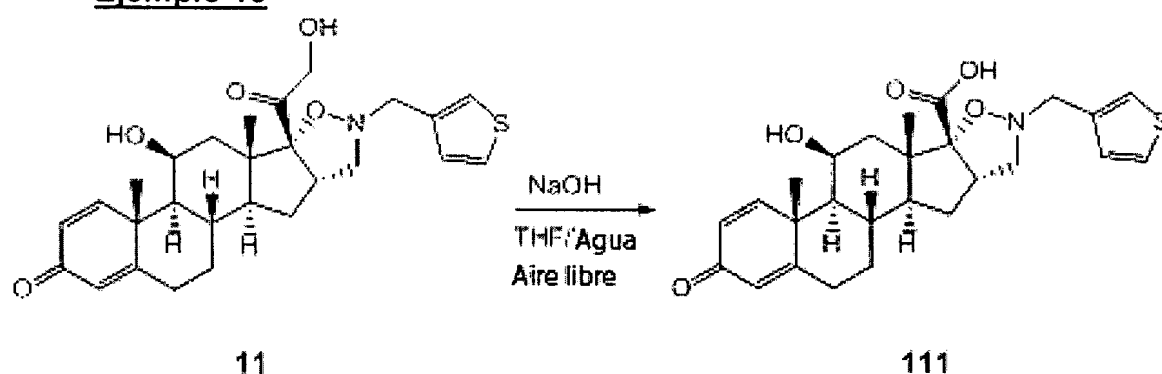
**Hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-2-oxo-
2,4a,4b,5,6,6a,6b,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]fenantren-8-carboxílico (compuesto 110)**

A una solución de compuesto 109 (66 mg, 0,12 mmol) en metanol desgasificado (1,5 ml) y agua (1,5 ml), a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó NaOH 1 N (117 µl) y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 10 minutos. La mezcla de la reacción se acidificó a pH 2, se concentró y el residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para dar 21 mg del compuesto del título (33% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,25 - 7,38 (m, 3 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,06 - 7,17 (m, 1 H), 6,20 (dd, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,64 (br. s., 1 H), 4,36 (d, 1 H), 4,04 - 4,25 (m, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,40 - 3,46 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,53 - 2,65 (m, 1 H), 2,20 - 2,35 (m, 1 H), 1,84 - 2,13 (m, 2 H), 1,47 - 1,69 (m, 2 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 1,35 (s, 3 H), 1,13 - 1,37 (m, 3 H), 0,92 - 1,12 (m, 1 H), 0,84 (dd, 1 H), 0,78 (s, 3 H).

LC_MS (ESI POS): 521,24 (MH⁺)

Ejemplo 15



(compuesto 111)

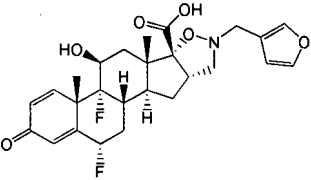
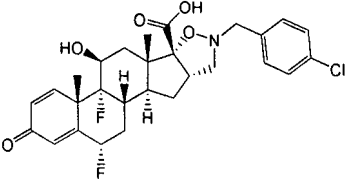
A una solución de 11 (202 mg, 0,418 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml), se agregó NaOH 1 N (836 µl, 0,836 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente en un recipiente abierto por 24 hr. La mezcla de la reacción se vertió en HCl 2 N y hielo (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 202 mg de material crudo (rendimiento cuantitativo) el cual se usó como tal sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,42 (dd, 1 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,20 - 4,35 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 2 H), 3,31 - 3,58 (m, 2 H), 2,53 - 2,60 (m, 1 H), 2,22 - 2,37 (m, 1 H), 1,93 - 2,20 (m, 3 H), 1,81 (d, 1 H), 1,49 - 1,71 (m, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 1,39 (s, 3 H), 0,97 - 1,15 (m, 1 H), 0,96 (s, 3 H), 0,91 (dd, 1 H).

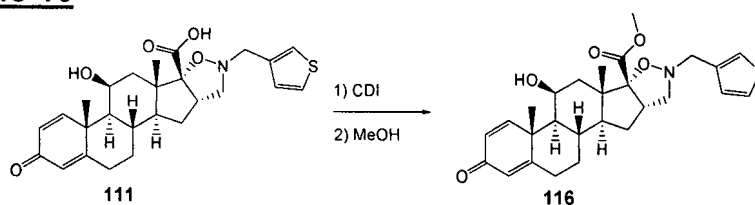
LC-MS (ESI POS): 470,13 (MH⁺)

Los Compuestos listados en la Tabla 10 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 111:

Tabla 10

Compuesto	Estructura	Analítico
112		LC_MS (ESI POS): 490,2 (MH ⁺)
113		LC_MS (ESI POS): 548,3 (MH ⁺)

114		LC_MS (ESI POS): 528,3 (MH+)
115		LC_MS (ESI POS): 506,0 (MH+)

Ejemplo 16

Preparación de éster metílico del ácido (4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-Hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-3-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico (compuesto 116)

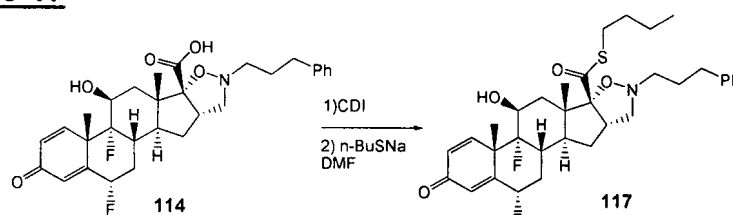
Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendió Compuesto 111 (110 mg, 0,23 mmol) en THF anhidro (25 ml), se agregó CDI (65 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C por 3 hr. Se agregó metanol (5 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa, para dar 41 mg de compuesto puro (37% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,42 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 4,18 - 4,36 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,38 - 3,51 (m, 2 H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H), 2,21 - 2,37 (m, 1 H), 1,92 - 2,18 (m, 3 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 1,46 - 1,68 (m, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 1,32 - 1,46 (m, 1 H), 0,97 - 1,14 (m, 1 H), 0,90 (s, 3 H), 0,86 - 0,96 (m, 1 H).

000108

LC-MS (ESI POS): 484,28 (MH⁺)

Ejemplo 17



Preparación de éster S-butilico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico (compuesto 117)

A una solución de compuesto 114 (100 mg, 0,190 mmol) en DMF anhidro (2 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó carbonildiimidazol (CDI) (61,5 mg, 0,379 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hr y a 60°C por 30 min. Luego, se agregó lentamente una solución de butil mercaptano (0,041 ml, 0,379 mmol) e hidruro de sodio (16,68 mg, 0,417 mmol) en DMF anhidro (3 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hr. La mezcla de la reacción se vertió en agua y hielo (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante un cartucho de SiO₂ flash en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 88: 12, para dar 66 mg del compuesto del título (58,1% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,08 - 7,33 (m, 6 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,50 - 5,78 (m, 1 H), 5,47 (d, 1 H), 4,06 - 4,30 (m, 1 H), 3,44 - 3,64 (m, 1 H), 3,32 - 3,44 (m, 1 H), 2,79 (td, 2 H), 2,54 - 2,74 (m, 6 H), 2,18 - 2,32

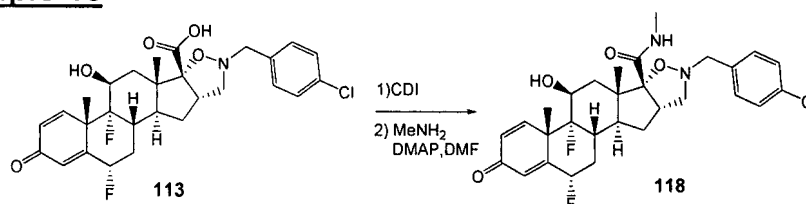
- 000109

(m, 1 H), 1,94 - 2,18 (m, 3 H), 1,70 - 1,94 (m, 4 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,40 - 1,48 (m, 2 H), 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 0,87 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 600,4 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = +150,2^\circ$ (c = 0,50, CHCl₃)

Ejemplo 18



Preparación de metilamida del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico (compuesto 118)

A una solución de compuesto 113 (200 mg, 0,375 mmol) en DMF seco (5 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó CDI (66,8 mg, 0,412 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C por 1h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución 2 M de metilamina (0,749 ml, 1,498 mmol) en THF, seguido por DMAP (45,8 mg, 0,375 mmol). La reacción se agitó a 50°C por 4 horas: algo de ácido carboxílico continuaba presente, se realizó otra adición de solución 2 M de metilamina (1,5 ml, 3,00 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El crudo (240 mg) en MeOH y el ácido carboxílico residual se retiró con un cartucho PS-HCO₃⁻, para obtener 219 mg de crudo. La purificación mediante

000110

cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/AcOEt 1/1) dio 150 mg del compuesto del título (73% de rendimiento).

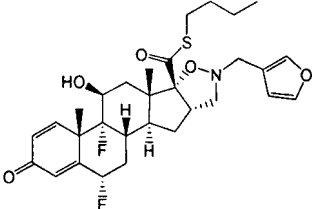
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,27 - 7,46 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 7,10 (q, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,50 - 5,79 (m, 1 H), 5,38 (dd, 1 H), 4,05 - 4,17 (m, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,61 (d, 3 H), 2,54 - 2,59 (m, 1 H), 2,18 - 2,33 (m, 1 H), 1,97 - 2,17 (m, 1 H), 1,71 - 1,86 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,46 - 1,52 (m, 1 H), 1,39 (dd, 1 H), 0,88 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 547,19 MH+

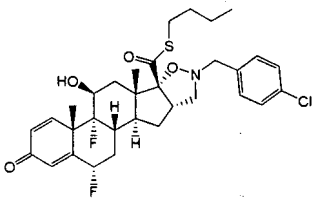
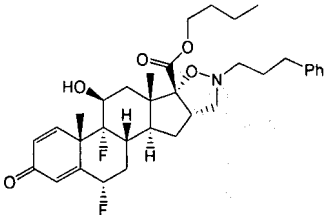
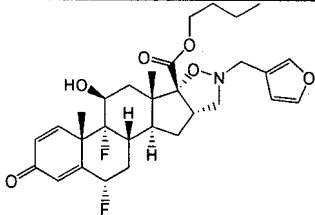
[α]_D²⁵ = + 283,3, (c 0,21, CHCl₃)

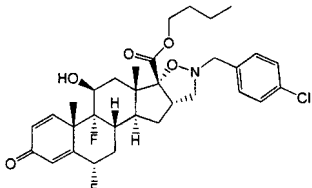
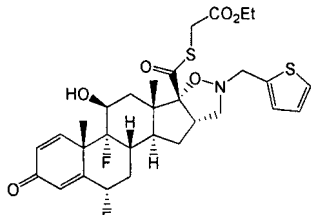
Los compuestos listados en la Tabla 11 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 118, usando el alcohol, tiol, o amina adecuado (o la sal clorhidrato de la amina correspondiente):

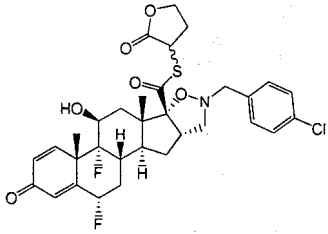
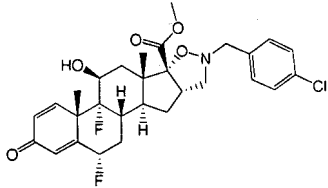
Tabla 11

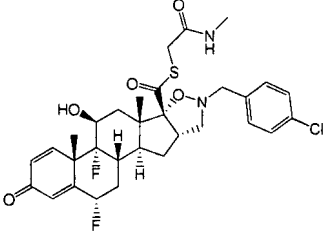
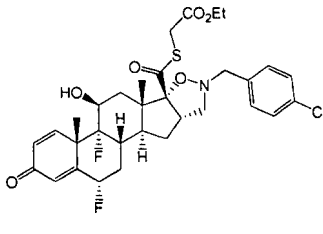
Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
119		79%	LC-MS (ESI POS): 562,13 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 134,5° (c = 0,57, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,44 - 7,61 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,50 - 5,82 (m, 1 H), 5,47 (dd, 1 H), 4,11 - 4,28 (m, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,72 (d, 1 H), 3,34 - 3,56 (m, 1 H), 2,65 - 2,88 (m, 2 H), 2,17 - 2,30 (m, 2 H), 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 1,83 -

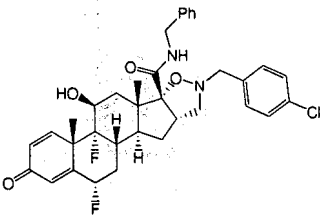
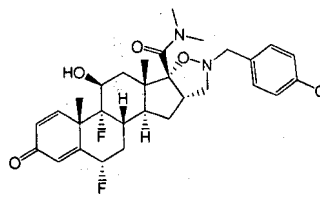
000111

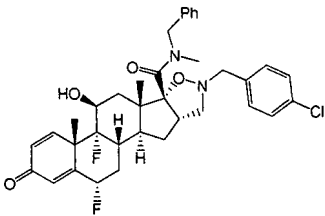
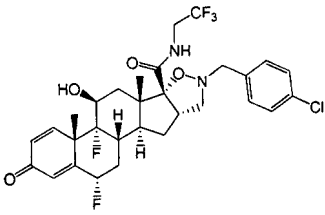
			1,95 (m, 1 H), 1,70 - 1,83 (m, 1 H), 1,50 - 1,69 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,28 - 1,47 (m, 4 H), 0,88 (t, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
120		20%	LC-MS (ESI POS): 606,04 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,29 - 7,41 (m, 4 H) 7,24 (dd, 1 H) 6,29 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 5,50 - 5,79 (m, 1 H) 5,40 - 5,50 (m, 1 H) 4,08 - 4,23 (m, 1 H) 3,96 (d, 1 H) 3,80 (d, 1 H) 3,34 - 3,60 (m, 2 H) 2,61 - 2,82 (m, 3 H) 2,02 - 2,35 (m, 3 H) 1,77 - 1,87 (m, 1 H) 1,41 - 1,74 (m, 9 H) 1,22 - 1,39 (m, 2 H) 0,80 - 0,93 (m, 6 H)
121		43%	LC-MS (ESI POS): 584,03 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,00 - 7,34 (m, 6 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,50 - 5,84 (m, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 4,06 (t, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 1 H), 3,50 (q, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 4 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 1,81 - 2,18 (m, 3 H), 1,51 - 1,79 (m, 7 H), 1,49 (s, 3 H), 1,22 - 1,45 (m, 4 H), 0,90 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H)
122		28%	LC-MS (ESI POS): 546,17 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 77,08° (c = 0,50, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz,

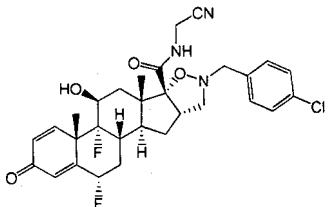
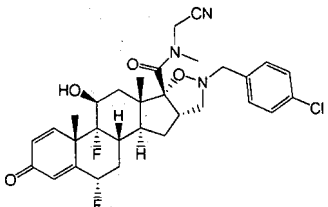
			DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,54 (t, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,38 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,46 (dd, 1 H), 4,12 - 4,25 (m, 1 H), 4,02 - 4,12 (m, 2 H), 3,60 - 3,82 (m, 2 H), 3,42 - 3,59 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 1,82 - 2,35 (m, 4 H), 1,52 - 1,80 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,27 - 1,47 (m, 4 H), 0,91 (s, 3 H), 0,90 (t, 3 H)
123		20%	LC-MS (ESI POS): 590,14 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,10 - 7,44 (m, 5 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,82 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,10 - 4,27 (m, 1 H), 4,06 (t, 2 H), 3,84 - 3,97 (m, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 3,37 - 3,65 (m, 2 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,04 - 2,35 (m, 3 H), 1,74 - 1,91 (m, 1 H), 1,50 - 1,74 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,17 - 1,46 (m, 4 H), 0,90 (s, 3 H), 0,88 (t, 3 H)
124		33%	LC-MS (ESI POS): 608,2 MH+ [α] _D ²⁵ = + 77,89 (c = 0,44, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,41 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 5,48 -

			5,79 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 3 H), 4,01 - 4,12 (m, 2 H), 3,69 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,39 - 3,52 (m, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,00 - 2,35 (m, 2 H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H), 1,76 (d, 1 H), 1,53 - 1,72 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,35 - 1,47 (m, 1 H), 1,20 (t, 3 H), 0,88 (s, 3 H)
125		48%	LC-MS (ESI POS): 634,2 MH+ RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,29 - 7,40 (m, 4 H), 7,24 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,54 - 5,77 (m, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 4,39 (td, 1 H), 4,27 - 4,35 (m, 1 H), 4,26 (t, 1 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,83 (dd, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,32 - 3,44 (m, 1 H), 2,58 - 2,70 (m, 2 H), 2,03 - 2,25 (m, 4 H), 1,52 - 1,87 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,88 y 0,91 (s, 3 H)
126		48%	LC-MS (ESI POS): 548,2 MH+ [α] _D ²⁵ = + 106,2, (c = 0,40, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 3 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,49 - 5,82 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,05 - 4,20 (m, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H),

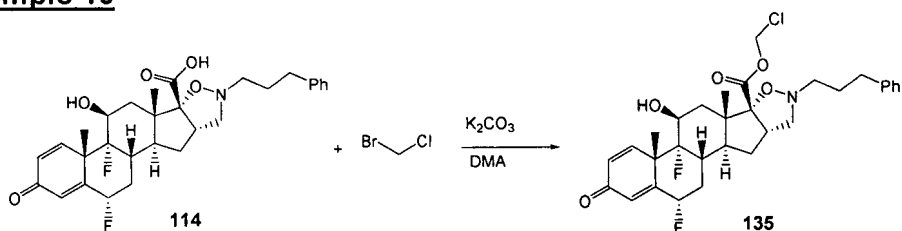
			3,81 (d, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,48 - 3,60 (m, 1 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 1,99 - 2,25 (m, 2 H), 1,53 - 1,83 (m, 5 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 0,89 (s, 3 H)
127		22%	LC-MS (ESI POS): 621,21 MH+ [α] _D ²⁵ = + 104,8, (c = 0,23, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,24 - 7,33 (m, 4 H), 7,16 (dd, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,15 (br. s., 1 H), 5,41 (dddd, 1 H), 4,40 (d, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,91 (d, 1 H), 3,50 - 3,75 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,79 (d, 3 H), 2,09 - 2,62 (m, 5 H), 1,65 - 1,94 (m, 4 H), 1,55 (s, 3 H), 1,50 (dd, 1 H), 0,96 (s, 3 H)
128		40%	LC-MS (ESI POS): 636,23 MH+ [α] _D ²⁵ = + 133,0 (c = 0,131; CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,29 - 7,41 (m, 4 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,56 - 5,78 (m, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 4,14 - 4,20 (m, 1 H), 4,10 (qd, 2 H), 3,98 (d, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 3,63 (d, 1 H), 3,43 - 3,56 (m, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,00 - 2,28 (m, 3 H), 1,77 - 1,90 (m, 1 H),

			1,52 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 - 1,48 (m, 1 H), 1,20 (t, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
129		22%	LC-MS (ESI POS): 623,2 MH+ $[\alpha]_D^{25} = +179,0$ (c = 0,26, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,64 (br. s., 1 H), 7,11 - 7,40 (m, 10 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,77 (m, 1 H), 5,46 (dd, 1 H), 4,31 - 4,53 (m, 1 H), 4,05 - 4,24 (m, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,56 - 2,62 (m, 1 H), 2,06 - 2,32 (m, 2 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 1,52 - 1,71 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 1,35 - 1,46 (m, 1 H), 0,92 (s, 3 H)
130		61%	LC-MS (ESI POS): 561,2 MH+ $[\alpha]_D^{25} = +189,7$ (c = 0,23, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H) 7,25 (dd, 1 H) 6,29 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 5,46 - 5,80 (m, 1 H) 5,40 (dd, 1 H) 4,07 - 4,24 (m, 1 H) 3,78 - 4,06 (m, 2 H) 3,59 - 3,79 (m, 1 H) 3,35 - 3,57 (m, 1 H) 2,77 (s, 3 H) 2,68 (br. s., 3 H) 2,56 - 2,71 (m, 2 H) 2,06 - 2,37 (m, 2 H) 1,83 - 2,01 (m, 1 H) 1,52 - 1,70 (m, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,39 (dd, 1 H) 0,89 (s,

			3 H)
131		54%	LC-MS (ESI POS): 637,34 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 145,1 (c 0,136, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆ 353K) ppm 7,10 - 7,46 (m, 10 H) 6,27 (dd, 1 H) 6,10 - 6,18 (m, 1 H) 5,61 (dddd, 1 H) 5,12 - 5,25 (m, 1 H) 4,53 - 4,66 (m, 1 H) 4,36 - 4,53 (m, 1 H) 4,13 - 4,27 (m, 1 H) 3,93 - 4,08 (m, 1 H) 3,85 (d, 1 H) 3,75 (d, 1 H) 3,39 (t, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 2,54 - 2,66 (m, 1 H) 2,16 - 2,39 (m, 3 H) 2,02 (dt, 1 H) 1,55 - 1,79 (m, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 1,42 (dd, 1 H) 1,01 (s, 3 H)
132		56%	LC-MS (ESI POS): 615,28 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 134,3 (c = 0,2, MeOH) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,80 (t, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,52 - 5,77 (m, 1 H), 5,50 (dd, 1 H), 4,09 - 4,23 (m, 1 H), 3,78 - 3,97 (m, 4 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,03 - 2,41 (m, 3 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 1,50 - 1,72 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 (dd, 1 H), 0,89 (s, 3 H)

133		60%	LC-MS (ESI POS): 572,37 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 132,7$ (c = 0,2, MeOH) RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 8,00 (t, 1 H), 7,33 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,78 (m, 1 H), 5,48 (dd, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 4,08 - 4,13 (m, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,34 - 3,49 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 1 H), 2,17 - 2,36 (m, 2 H), 2,01 - 2,17 (m, 1 H), 1,71 - 1,91 (m, 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 3 H), 1,33 - 1,52 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H)
134		23%	LC-MS (ESI POS): 586,36 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 149,7$ (c = 0,2, MeOH) RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6 353K) ppm 7,28 - 7,37 (m, 4 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,14 - 6,20 (m, 1 H), 5,60 (dddd, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 4,38 (d, 1 H), 4,32 (d, 1 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,40 (t, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,53 - 2,71 (m, 1 H), 2,12 - 2,44 (m, 3 H), 1,92 - 2,11 (m, 1 H), 1,55 - 1,82 (m, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 1,43 (dd, 1 H), 0,95 (s, 3 H)

000118

Ejemplo 19

**Preparación de éster clorometílico del ácido
(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-
dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-
tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carboxílico
(compuesto 135)**

A una solución de compuesto 114 (120 mg, 0,227 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó carbonato de potasio (62,9 mg, 0,455 mmol) y bromoclorometano (0,075 ml, 1,137 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 25 hr. La mezcla de la reacción se diluyó con AcOEt (40 ml) y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5%, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 85: 15 para dar 31,5 mg del compuesto del título (24% de rendimiento).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,08 - 7,34 (m, 6 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 5,92 (d, 1 H), 5,53 - 5,80 (m, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 1 H), 3,43 - 3,72 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 4 H), 2,18 - 2,34 (m, 2 H), 2,04 - 2,19 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 1,60 - 1,80 (m, 5 H), 1,50 - 1,60 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,94 (s, 3 H).

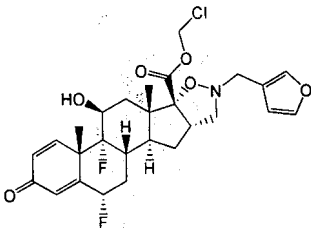
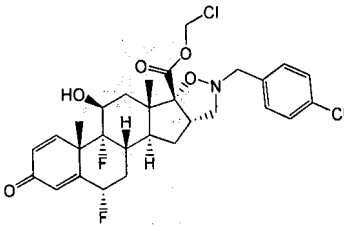
LC-MS (ESI POS): 576,07 (MH⁺)

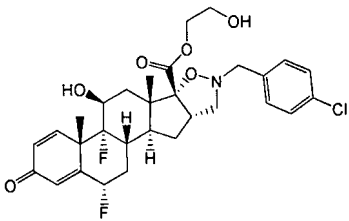
Los compuestos listados en la Tabla 12 se prepararon como se describe

000119

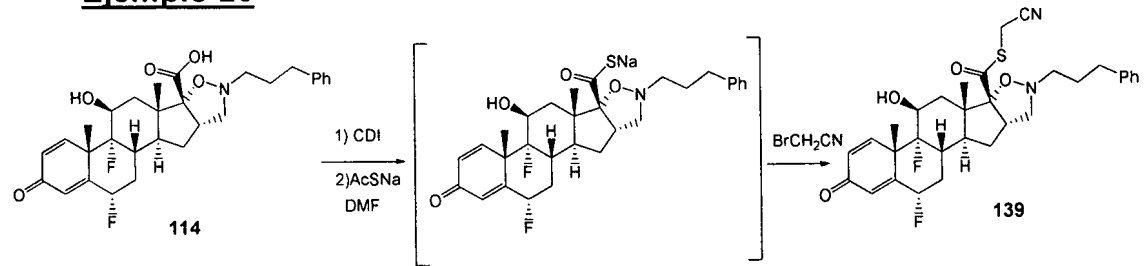
precedentemente para compuesto 135:

Tabla 12

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
136		17%	LC-MS (ESI POS): 537,98 (MH+) [α] _D ²⁵ = + 52,92° (c = 0,39, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,54 (t, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,97 (d, 1 H), 5,91 (d, 1 H), 5,55 - 5,81 (m, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 4,10 - 4,31 (m, 1 H), 3,72 (br. s., 2 H), 3,37 - 3,63 (m, 2 H), 2,03 - 2,36 (m, 3 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 1,53 - 1,79 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H), 0,95 (s, 3 H)
137		49% sólido blanco	LC-MS (ESI POS): 582,18 MH+ [α] _D ²⁵ = + 86,30 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,21 - 7,41 (m, 5 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 5,93 (d, 1 H), 5,54 - 5,74 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,04 - 4,20 (m, 1 H), 3,90 - 4,03 (m, 1 H), 3,80 (d, 1 H), 3,49 - 3,68 (m, 2 H), 2,56 - 2,61 (m, 1 H), 2,04 - 2,25 (m, 2 H), 1,54 -

			1,87 (m, 5 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,94 (s, 3 H)
138		31%	LC-MS (ESI POS): 578,22 MH+ [α] _D ²⁵ = + 72,73, (c = 0,52, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,42 (dd, 1 H), 5,40 (dddd, 1 H), 4,19 - 4,47 (m, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 3,60 - 3,92 (m, 4 H), 2,33 - 2,64 (m, 2 H), 2,09 - 2,33 (m, 2 H), 1,61 - 1,93 (m, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 1,17 - 1,50 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H)

Ejemplo 20



Preparación de éster S-cianometílico del ácido (4aS, 4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico (139)

Una mezcla de compuesto 114 (220 mg, 0,417 mmol) y CDI (135 mg, 0,834 mmol) en DMF seco (4 ml) se agitó a 65°C bajo nitrógeno por 1h 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego a 0°C; se agregó una solución recién preparada de ácido tioacético (0,096 ml, 1,334 mmol) e hidruro

de sodio (50,0 mg, 1,251 mmol) en DMF seco (2 ml) a la mezcla y la solución resultante se agitó a 0°C por 10 minutos. Luego se agregó 2-bromoacetonitrilo (0,119 ml, 1,710 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla se particionó entre AcOEt (40 ml) y agua (30 ml), y la fase orgánica se separó; la capa acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na2SO4 y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 90: 10 para dar 100 mg del compuesto del título (41,2% de rendimiento).

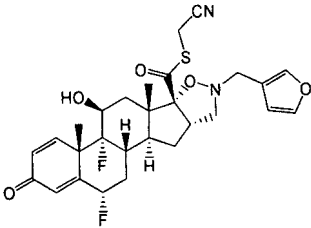
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7,05 - 7,34 (m, 6 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 5,49 - 5,82 (m, 1 H), 4,12 - 4,24 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 3,46 - 3,67 (m, 1 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 2,54 - 2,84 (m, 5 H), 1,99 - 2,33 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,42 - 1,93 (m, 7 H), 0,92 (s, 3 H).

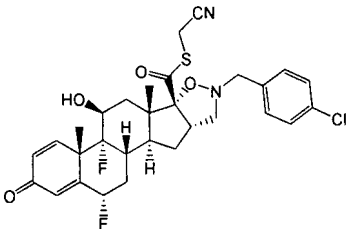
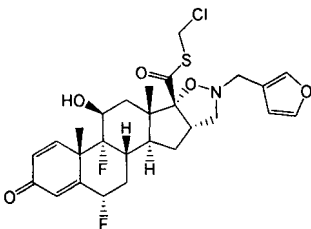
LC-MS (ESI POS): 583,98 (MH⁺)

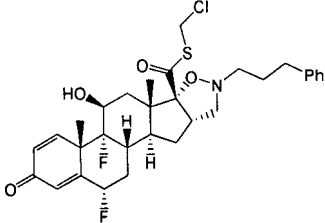
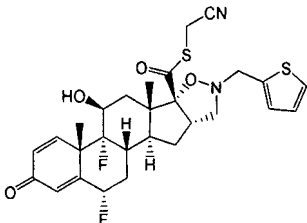
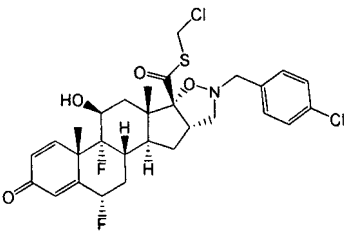
[α]_D²⁵ = + 118,2° (c = 0,49, CHCl₃)

Los compuestos listados en la Tabla 13 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 139 y el derivado bromoetano adecuado:

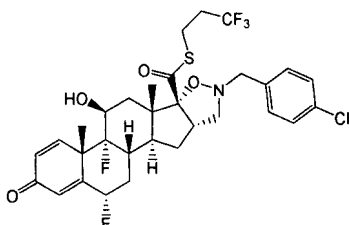
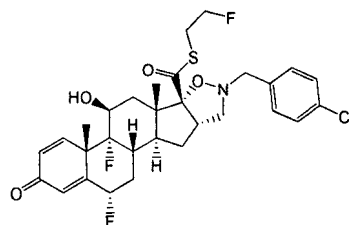
Tabla 13

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
140		17%	LC-MS (ESI POS): 545,09 (MH ⁺) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,47 - 7,63 (m, 2 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,41 (t, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 - 6,16 (m, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,49 - 5,78 (m, 1 H), 4,10 - 4,26

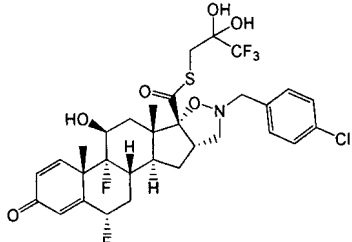
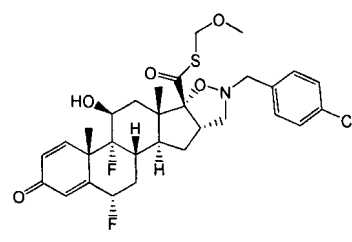
			(m, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,33 - 3,44 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,02 - 2,35 (m, 3 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 - 1,79 (m, 4 H), 0,91 (s, 3 H)
141		20%	LC-MS (ESI POS): 589,07 (MH⁺) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,31 - 7,37 (m, 4 H) 7,19 - 7,27 (m, 1 H) 6,30 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 5,47 - 5,79 (m, 2 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 3,99 (d, 1 H) 3,77 - 3,91 (m, 3 H) 3,45 - 3,61 (m, 1 H) 3,32 - 3,46 (m, 2 H) 2,02 - 2,26 (m, 2 H) 1,74 - 1,91 (m, 1 H) 1,57 - 1,74 (m, 2 H) 1,41 - 1,56 (m, 5 H) 0,90 (s, 3 H)
142		33%	LC-MS (ESI POS): 554,046 (MH⁺) $[\alpha]_D^{25} = + 78,43^\circ$ (c = 0,43, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) ppm 7,56 (d, 2 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,40 (t, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,55 - 5,83 (m, 1 H), 5,48 - 5,54 (m, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 5,04 (d, 1 H), 4,03 - 4,30 (m, 1 H), 3,81 (d, 1 H), 3,75 (d, 1 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,33 -

			3,44 (m, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 1 H), 2,02 - 2,25 (m, 3 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H), 1,54 - 1,77 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 1 H), 0,91 (s, 3 H)
143		12% Sólido blanco	LC-MS (ESI POS): 592,13 (MH+)
144		7%	LC-MS (ESI POS): 561,04 MH+ [α] _D ²⁵ = + 30,46 (c = 0,195, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, ACETONITRILLO-d ₃) ppm 7,32 (dd, 1 H), 7,21 (dd, 1 H), 6,99 - 7,02 (m, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,21 - 6,27 (m, 1 H), 5,50 (dddd, 1 H), 4,28 - 4,39 (m, 1 H), 4,23 (d, 1 H), 4,17 (d, 1 H), 3,69 (d, 1 H), 3,60 (d, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 2,48 - 2,83 (m, 1 H), 2,21 - 2,40 (m, 2 H), 2,01 - 2,11 (m, 1 H), 1,55 - 1,85 (m, 5 H), 1,53 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H)
145		67%	LC-MS (ESI POS): 598,16 MH+ [α] _D ²⁵ = + 137,2 (c = 0,136, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,23 - 7,32 (m, 4 H), 7,11 (dd, 1 H),

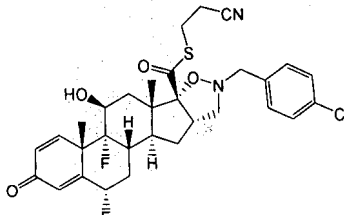
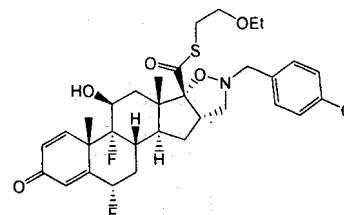
000124

			6,47 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 5,41 (dddd, 1 H), 5,02 (d, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,32 - 4,48 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,88 (d, 1 H), 3,41 - 3,68 (m, 2 H), 2,12 - 2,70 (m, 5 H), 1,66 - 1,89 (m, 3 H), 1,55 (s, 3 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,02 (s, 3 H)
146		36%	LC-MS (ESI POS): 646,19 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 168,3 (c = 0,127, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,33 (s, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,48 - 5,78 (m, 1 H), 5,45 (dd, 1 H), 4,06 - 4,28 (m, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 3,82 (d, 1 H), 3,45 - 3,63 (m, 1 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 2,94 (t, 2 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 2 H), 2,02 - 2,35 (m, 2 H), 1,75 - 1,90 (m, 1 H), 1,50 - 1,75 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
147		27%	LC-MS (ESI POS): 596,08 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 238,3 (c = 0,18, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,33 (s, 4 H), 7,24 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,78 (m, 1 H), 5,39 - 5,50 (m, 1 H), 4,45 (m, 2 H), 4,09

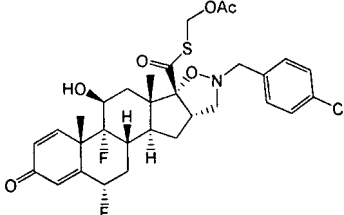
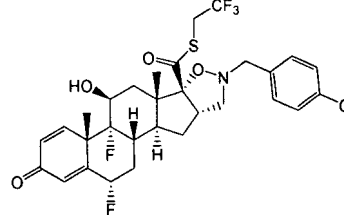
000125

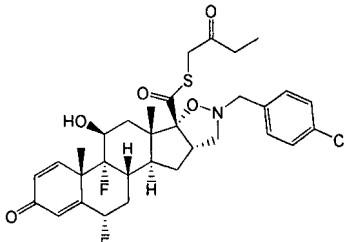
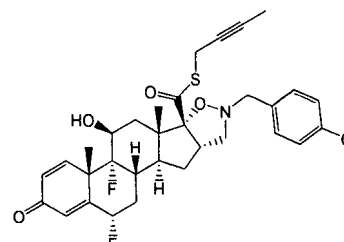
			- 4,22 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,34 - 3,57 (m, 2 H), 3,12 (dt, 2 H), 2,55 - 2,62 (m, 1 H), 2,02 - 2,25 (m, 2 H), 1,52 - 1,89 (m, 6 H), 1,49 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
148		22%	LC-MS (ESI POS): 678,18 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 143,2$ (c = 0,1535, MeOH) RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d ₆ +TFA) ppm 7,29 - 7,45 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,85 (m, 1 H), 5,44 (br. s., 1 H), 4,11 - 4,20 (m, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,47 - 3,63 (m, 1 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 2,57 - 2,71 (m, 1 H), 2,01 - 2,33 (m, 3 H), 1,51 - 1,92 (m, 4 H), 1,48 (s, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 1 H), 0,86 (s, 3 H)
149		18%	LC-MS (ESI POS): 594,11 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 194,5$ (c = 0,0975, CHCl ₃) RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,31 - 7,39 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,51 - 5,78 (m, 1 H), 5,47 (dd, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,05 - 4,26 (m, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,35 - 3,47

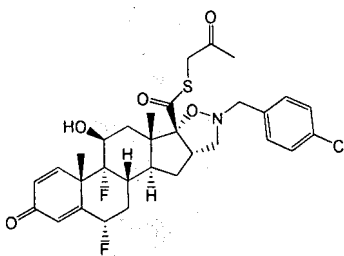
000126

			(m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 1,77 - 1,94 (m, 1 H), 1,50 - 1,77 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H)
150		9%	LC-MS (ESI POS): 603,2 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 134,9 (c = 0,29, CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,24 - 7,36 (m, 4 H) 7,14 (dd, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 6,41 (dd, 1 H) 5,25 - 5,54 (m, 1 H) 4,39 (dd, 1 H) 3,85 - 4,03 (m, 2 H) 3,46 - 3,65 (m, 2 H) 3,18 (dt, 1 H) 2,94 (dt, 1 H) 2,59 - 2,85 (m, 2 H) 2,39 - 2,59 (m, 1 H) 2,13 - 2,39 (m, 4 H) 1,63 - 1,88 (m, 4 H) 1,54 (s, 3 H) 1,46 - 1,53 (m, 1 H) 1,00 (s, 3 H)
151		21%	LC-MS (ESI POS): 622,27 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 175,2 (c = 0,1105; CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,28 - 7,41 (m, 4 H) 7,25 (dd, 1 H) 6,29 (dd, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 5,50 - 5,80 (m, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 4,15 (d, 1 H) 3,97 (d, 1 H) 3,81 (d, 1 H) 3,33 - 3,63 (m, 6 H) 2,94 (t, 2 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 2,02 - 2,35 (m, 3 H) 1,76 -

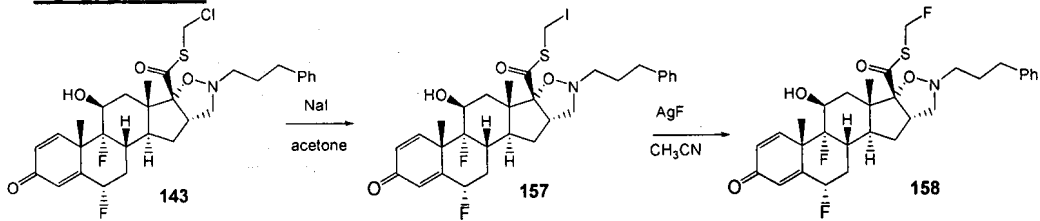
000127

			1,89 (m, 1 H) 1,51 - 1,76 (m, 3 H) 1,49 (s, 3 H) 1,41 - 1,46 (m, 1 H) 1,12 (t, 3 H) 0,86 (s, 3 H)
152		48%	LC-MS (ESI POS): 622,25 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 194,7 (c = 0,2465; CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,27 - 7,36 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,51 - 5,78 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 5,37 (d, 1 H), 5,30 (d, 1 H), 4,07 - 4,25 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,81 (d, 1 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 1 H), 2,55 - 2,71 (m, 1 H), 2,07 - 2,31 (m, 2 H), 2,04 (s, 3 H), 1,81 (dt, 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 5 H), 1,49 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
153		66%	LC-MS (ESI POS): 632,32 MH⁺ [α]_D²⁵ = + 186,4 (c = 0,0985; CHCl₃) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,32 (s, 4 H), 7,23 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,56 - 5,79 (m, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 4,08 - 4,24 (m, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,76 (q, 2 H), 3,46 - 3,62 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,57 - 2,72 (m, 1 H), 2,02 - 2,38 (m, 3

			H), 1,84 (ddd, 1 H), 1,51 - 1,74 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
154		36%	LC-MS (ESI POS): 620,29 MH+ [α] _D ²⁵ = + 155,2 (c = 0,1575, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,54 - 5,82 (m, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,42 - 3,59 (m, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 2,53 (q, 2 H), 2,03 - 2,31 (m, 3 H), 1,52 - 1,90 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 1 H), 0,96 (t, 3 H), 0,86 (s, 3 H)
155		51%	LC-MS (ESI POS): 602,3 MH+ [α] _D ²⁵ = + 185,2 (c = 0,1805, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,28 - 7,42 (m, 4 H), 7,24 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,50 - 5,78 (m, 1 H), 5,48 (dd, 1 H), 4,09 - 4,22 (m, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,53 (q, 2 H), 3,45 - 3,50 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,18 - 2,36 (m, 2 H), 2,03 - 2,16 (m, 1

			H), 1,80 - 1,88 (m, 1 H), 1,78 (t, 3 H), 1,52 - 1,73 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,41 - 1,47 (m, 1 H), 0,87 (s, 3 H)
156		77%	LC-MS (ESI POS): 606,26 MH+ [α] _D ²⁵ = + 183,5 (c = 0,5, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d6) ppm 7,35 (m, 4 H), 7,25 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,55 - 5,74 (m, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 4,07 - 4,25 (m, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,84 (d, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 3,31 - 3,44 (m, 1 H), 2,55 - 2,62 (m, 1 H), 2,04 - 2,30 (m, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,68 - 1,94 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,68 (m, 3 H), 0,86 (s, 3 H)

Ejemplo 21



Preparación de éster S–yodometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico (compuesto 157)

A una solución de compuesto 143 en acetona (4 ml), se agregó yoduro de sodio (122 mg, 0,811 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 65°C por 9

hr. La mezcla de la reacción se diluyó con AcOEt (50 ml) y la capa acuosa se lavó con agua, tiosulfato de sodio al 10%, bicarbonato de sodio al 5% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice, en gradiente de elución entre AcOEt/Éter de petróleo 5: 95 y AcOEt/Éter de petróleo 30: 70, para dar 16 mg del compuesto del título (34,6% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 684,2 (MH⁺)

Preparación de éster S-fluorometílico del ácido (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-carbotioico (compuesto 158)

A una solución de compuesto 157 (16 mg, 0,023 mmol) en acetonitrilo (7 ml), se agregó fluoruro de plata (41,6 mg, 0,328 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de algodón y se concentró para dar 28 mg de material crudo, el cual se purificó mediante un cartucho RP18 en acetonitrilo, para dar 13 mg de una mezcla que contenía el producto deseado. La mezcla se purificó adicionalmente mediante un cartucho SiO₂ en gradiente de elución entre AcOEt/DCM 15: 85 y AcOEt/DCM 30: 70 para dar 2,1 mg del compuesto del título (16% de rendimiento).

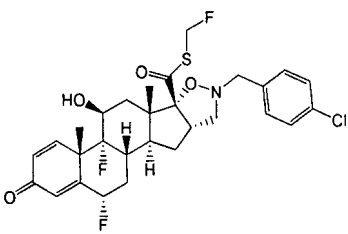
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,16 - 7,33 (m, 5 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,01 (dd, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 5,41 (dddd, 1 H), 4,25 - 4,50 (m, 1 H), 3,52 - 3,74 (m, 2 H), 2,76 - 2,94 (m, 2 H), 2,64 - 2,76 (m, 2 H), 2,41 - 2,64 (m, 1 H), 2,23 - 2,40 (m, 2 H), 1,65 - 2,19 (m, 6 H),

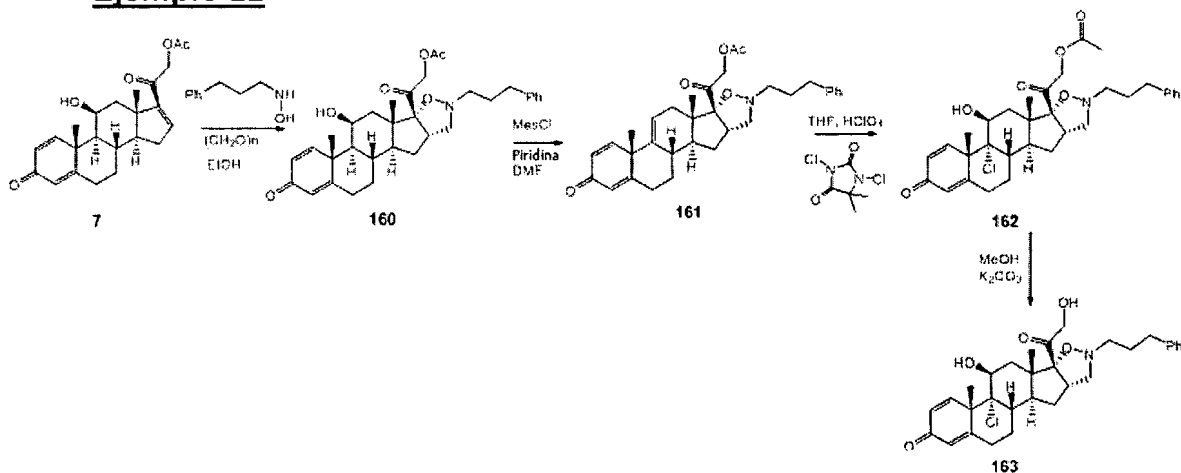
1,48 (br. s., 1 H), 1,28 (s, 3 H), 1,22 - 1,36 (m, 2 H), 1,03 (s, 3 H).

LC-MS (ESI POS): 575,90 (MH+)

Los compuestos listados en la Tabla 14 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 158, comenzando a partir del derivado ácido adecuado:

Tabla 14

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
159		46%	LC-MS (ESI POS): 582,16 MH+ [α] _D ²⁵ = + 181,2 (c = 0,13, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,28 - 7,43 (m, 4 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,52 - 5,74 (m, 1 H), 5,49 (dd, 1 H), 4,08 - 4,23 (m, 1 H), 3,97 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,46 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,02 - 2,37 (m, 3 H), 1,85 (dt, 1 H), 1,50 - 1,78 (m, 4 H), 1,49 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H)

Ejemplo 22

Se obtuvo éster 2-[(4aR,5S,6aS,6bR,9aS)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico del ácido acético (compuesto 160) en 79% de rendimiento haciendo reaccionar el intermediario 7 con 3-fenil-propil-hidroxilamina, como se describe precedentemente para compuesto 9 (Ejemplo 3).

Preparación de éster 2-[(4aS,6aS,6bR,9aS)-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-dodecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico del ácido acético (compuesto 161)

A una solución de compuesto 160 (403 mg, 0,736 mmol) en DMF (8 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó piridina (0,268 ml, 3,31 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,172 ml, 2,207 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 90°C por 3,5 hr y a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla de la reacción se vertió en hielo y salmuera (40 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se

000133

purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 85: 15 para dar 211 mg de compuesto puro (54,1% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 530,4 (MH⁺)

Preparación de éster 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS)-4b-cloro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-(3-fenil-propil)-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il]-2-oxo-etílico del ácido acético (compuesto 162)

A una solución de compuesto 161 (211 mg, 0,398 mmol) en THF (12 ml), a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de ácido perclórico (0,073 ml, 1,214 mmol) en agua (164 µl), seguido por 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (57 mg, 0,289 mmol). Luego de 5 minutos el baño de frío se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 hr. Se realizó una otra adición de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina (57,0 mg, 0,289 mmol) y ácido perclórico (0,073 ml, 1,215 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por otra 1 hr. La mezcla de la reacción se vertió en una solución al 0,64% de NaHSO₃ (100 ml), seguido por la adición de NaCl sólido. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 75 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 70: 30, para dar 112 mg del compuesto del título (48,3% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 582,3 (MH⁺)

Preparación de (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS)-4b-Cloro-5-hidroxi-6b-(2-

**hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-8-(3-fenil-propil)-
4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-
pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 163)**

A una solución de compuesto 162 (112 mg, 0,192 mmol) en MeOH (8 ml) y THF (5,00 ml) (solventes desgasificados), bajo una atmósfera de nitrógeno, a 0°C, se agregó K₂CO₃ (39,9 mg, 0,289 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 1,5 hr. La mezcla de la reacción se vertió en HCl 2 N y hielo (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Luego se purificó el material crudo mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre AcOEt/DCM 5: 95 y AcOEt/DCM 40: 60 para dar 73 mg del compuesto del título (70,3% de rendimiento).

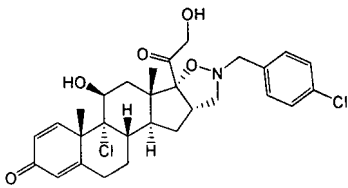
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) ppm 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,11 - 7,25 (m, 5 H), 6,37 (dd, 1 H), 6,11 (t, 1 H), 4,87 (d, 1 H), 4,60 (br. s., 1 H), 4,22 (d, 1 H), 3,75 - 3,88 (m, 1 H), 3,59 - 3,75 (m, 1 H), 2,88 - 3,16 (m, 2 H), 2,68 - 2,79 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 3 H), 2,36 - 2,53 (m, 2 H), 2,19 - 2,33 (m, 1 H), 1,99 - 2,17 (m, 2 H), 1,71 - 1,93 (m, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,60 (dd, 1 H), 1,40 - 1,54 (m, 1 H), 1,00 (s, 3 H)

LC-MS (ESIPOS): 540,01 (MH⁺)

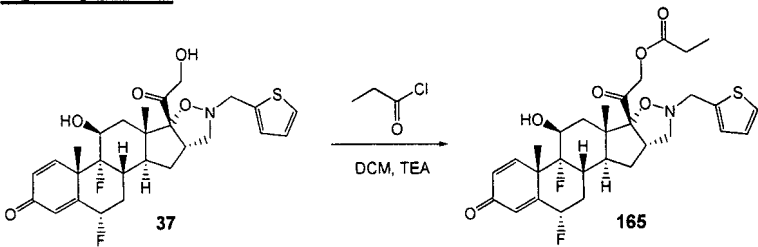
El compuesto 164 se preparó como se describe precedentemente para compuesto 163 haciendo reaccionar intermediario 7 con N-*p*-clorobencilhidroxilamina.

000135

Tabla 15

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
164		21%	LC-MS (ESI POS): 546,48 (MH+) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ppm 7,08 - 7,45 (m, 5 H), 6,23 (dd, 1 H), 5,99 (t, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 4,70 (br. s., 1 H), 4,27 - 4,45 (m, 1 H), 4,08 - 4,25 (m, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,85 - 3,93 (m, 1 H), 3,68 - 3,84 (m, 1 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 2,56 - 2,72 (m, 2 H), 2,21 - 2,43 (m, 3 H), 2,00 - 2,17 (m, 1 H), 1,72 - 1,88 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 3 H), 1,34 - 1,44 (m, 1 H), 0,83 (s, 3 H)

Ejemplo 23



Preparación de éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-8-tiofen-2-ilmetil-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido propiónico

000136

(compuesto 165)

A una solución de 37 en diclorometano anhidro (15 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C, se agregó trietilamina (0,161 ml, 1,155 mmol) y cloruro de propionilo (0,100 ml, 1,155 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 15 min y a temperatura ambiente por 24 hrs, luego se agregó más trietilamina (0,080 ml, 0,577 mmol) y cloruro de propionilo (0,050 ml, 0,577 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por otras 2 hrs. La mezcla se diluyó con DCM (60 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante un cartucho flash de gel de sílice en gradiente de elución entre DCM y DCM/AcOEt 85 : 15 para dar 248 mg de 104 (75% de rendimiento).

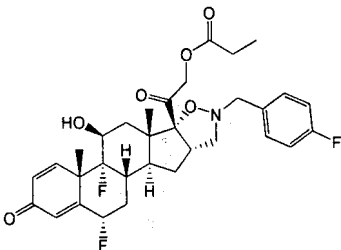
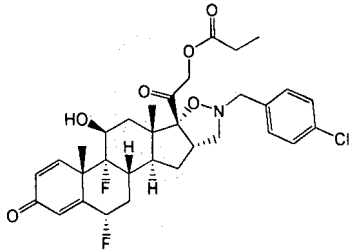
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,44 (dd, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,96 (dd, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 5,37 - 5,81 (m, 1 H), 4,76 (d, 1 H), 4,64 (d, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 4,21 (d, 1 H), 4,01 (d, 1 H), 3,45 - 3,63 (m, 1 H), 3,32 - 3,38 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 1 H), 2,38 (q, 2 H), 2,08 - 2,31 (m, 3 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,73 (d, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 1,49 (s, 3 H), 1,43 (dd, 1 H), 1,05 (t, 3 H), 0,85 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 576,21 MH⁺

[α]_D²⁵ = +162,0 (c = 0,151, MeOH)

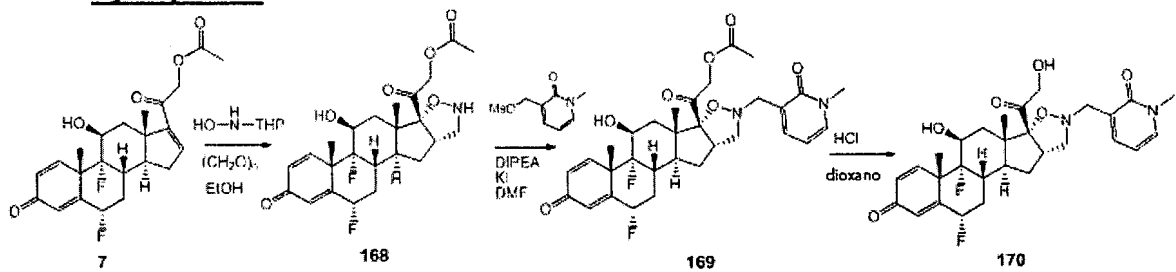
Los compuestos listados en la Tabla 16 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 165 comenzando a partir del derivado isoxazolidina adecuado:

Tabla 16

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
166		52%	LC-MS (ESI POS): 588,5 MH+ [α] _D ²⁵ = + 193,4 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,30 - 7,43 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 2 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,58 - 5,74 (m, 1 H), 5,56 (d, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 4,09 - 4,25 (m, 1 H), 3,93 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,40 - 3,59 (m, 1 H), 3,31 - 3,38 (m, 1 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 2,37 (q, 2 H), 2,09 - 2,26 (m, 3 H), 1,84 - 2,04 (m, 1 H), 1,53 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,34 - 1,47 (m, 1 H), 1,04 (t, 3 H), 0,84 (s, 3 H)
167		75%	LC-MS (ESI POS): 604,07 MH+ [α] _D ²⁵ = + 188,5 (c = 0,2, CHCl ₃) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,31 - 7,42 (m, 4 H), 7,26 (d, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 5,50 - 5,74 (m, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,79 (d, 1 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 3,31 -

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
			3,38 (m, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,38 (q, 2 H), 2,10 - 2,25 (m, 3 H), 1,88 - 2,02 (m, 1 H), 1,52 - 1,76 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 1 H), 1,05 (t, 3 H), 0,84 (s, 3 H)

Ejemplo 24



Preparación de éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-oxo-etílico del ácido acético (compuesto 168)

El compuesto del título se obtuvo en 33% de rendimiento, comenzando a partir de intermediario 7, como se describe precedentemente para compuesto 9 (Ejemplo 3).

LC-MS (ESI POS): 466,0 (MH+)

Preparación de éster 2-((4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-difluoro-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-6b-il)-2-

oxo-etílico del ácido acético (compuesto 169)

A una solución de compuesto 168 (200 mg, 0,430 mmol), yoduro de potasio (164 mg, 0,988 mmol) y etildiisopropilamina (0,169 ml, 0,988 mmol) en DMF anhidro (3 ml), se agregó metansulfonato de (1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metilo (215 mg, 0,988 mmol) disuelto en DMF anhidro (5 ml). La mezcla de la reacción se agitó bajo calentamiento de microondas a 100°C por 3 h. La mezcla de la reacción se diluyó con AcOEt (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre DCM/MeOH/AcOEt 49:1:50 y DCM/MeOH/AcOEt 47 : 3 : 50, para dar 115 mg del compuesto del título (46% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 587,1 (MH⁺)

Preparación de (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-4b,12-Difluoro-5-hidroxi-6b-(2-hidroxi-acetil)-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilmetil)-aza-pentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 170)

A una solución de compuesto 169 (115 mg, 0,196 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (6,00 ml), se agregó HCl 12 N (1,5 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a 60°C por 3 hrs. La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y pH se ajustó a 9. Se agregó salmuera y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se purificó mediante cartucho flash sobre gel de sílice en gradiente de elución entre AcOEt y AcOEt/MeOH 97 : 3, para dar 73 mg del compuesto del título (68% de rendimiento).

000140

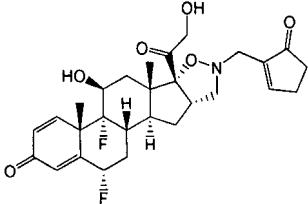
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,62 (dd, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,17 (t, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,49 - 5,83 (m, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,77 (t, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,71 (br. s., 2 H), 3,44 - 3,56 (m, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,07 - 2,35 (m, 3 H), 1,83 - 1,99 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,47 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)

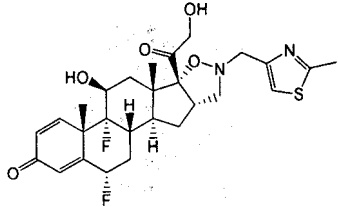
LC-MS (ESI POS): 545,25 MH+

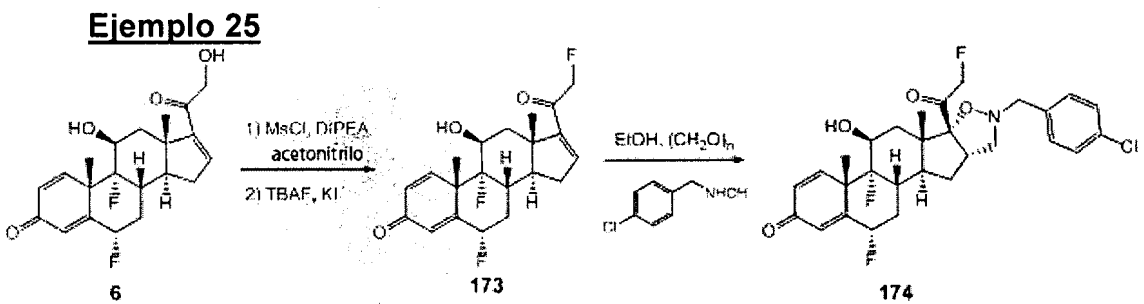
[α]_D²⁵ = + 190,6 (c = 0,136, MeOH)

Los compuestos listados en la Tabla 16 se prepararon como se describe precedentemente para compuesto 170, con el agente de la alquilación adecuado

Tabla 17

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
171		11%	LC-MS (ESI POS): 518,19 MH+ RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 7,61 - 7,79 (m, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 5,24 - 5,53 (m, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 4,36 - 4,49 (m, 1 H), 4,18 (d, 1 H), 3,55 - 3,74 (m, 4 H), 2,59 - 2,76 (m, 2 H), 2,38 - 2,50 (m, 3 H), 2,21 - 2,38 (m, 4 H), 1,65 - 1,89 (m, 4 H), 1,54 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H)

Compuesto	Estructura	Rendimiento	Analítico
172		57%	LC-MS (ESI POS): 535,1 MH+ [α] _D ²⁵ = + 171,1 (c = 0,121, MeOH) RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 7,25 (s, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,63 (dddd, 1 H), 5,43 (dd, 1 H), 4,73 (t, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,12 - 4,21 (m, 1 H), 3,99 (dd, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,33 - 3,58 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,54 - 2,59 (m, 1 H), 2,03 - 2,33 (m, 3 H), 1,85 - 2,03 (m, 1 H), 1,52 - 1,65 (m, 3 H), 1,48 - 1,51 (m, 3 H), 1,39 - 1,47 (m, 1 H), 0,81 (s, 3 H)



Preparación de (6S,8S,9R,10S,11S,13S,14S)-6,9-Difluoro-17-(2-fluoro-acetil)-11-hidroxi-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (compuesto 173)

A una solución de compuesto 6 (0,5 g, 1,321 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó DIPEA (0,396 ml, 2,246 mmol)

y Ms-Cl (0,155 ml, 1,982 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se agregó, TBAF (2,64 ml, 2,64 mmol) 1 M en THF y fluoruro de potasio (0,077 g, 1,321 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice, en gradiente de elución entre éter de petróleo/AcOEt 8 : 2 y AcOEt, para dar el compuesto del título (98% de rendimiento).

LC-MS (ESI POS): 381,3 MH+

Preparación de (4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-Cloro-bencil)-4b,12-difluoro-6b-(2-fluoro-acetil)-5-hidroxi-4a,6a-dimetil-4a,4b,5,6,6a,6b,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahidro-7-oxa-8-azapentaleno[2,1-a]fenantren-2-ona (compuesto 174)

El Compuesto 173 se obtuvo en 21% de rendimiento haciendo reaccionar el intermediario 111 con N-(4-Cloro-bencil)-hidroxilamina, como se describe precedentemente para compuesto 9 (Ejemplo 3).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,49 - 5,79 (m, 1 H), 5,46 (dd, 1 H), 4,92 (dd, 1 H), 4,67 - 4,94 (m, 1 H), 4,09 - 4,27 (m, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,78 (d, 1 H), 3,45 - 3,60 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m, 1 H), 2,59 - 2,69 (m, 1 H), 1,99 - 2,39 (m, 3 H), 1,72 - 1,96 (m, 1 H), 1,51 - 1,70 (m, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 0,84 (s, 3 H)

LC-MS (ESI POS): 550,18 MH+

[α]_D²⁵ = + 221,2 (c = 0,2, MeOH)

Leyenda

000143

* NMR

s = singulete

d = doblete

t = triplete

q = cuarteto

dd = doblete de dobletes

m = multiplete

br = amplio

ESI-POS = ionización por electroatomización positiva

LC-MS = cromatografía líquida – espectrometría de masa

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Estudios *in vivo*

Ejemplo 26

Neutrofilia de pulmón inducida por lipopolisacáridos (LPS)

La potencia y duración de acción de los compuestos que se describen en la presente invención fueron evaluadas *in vivo* en un modelo de inflamación pulmonar aguda según un método descrito en *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Vol 162, páginas 1455-1461, 2000, con modificaciones menores.

Las pruebas se efectuaron con ratas macho Sprague-Dawley (200 g).

La instilación intratraqueal de LPS dio como resultado un incremento estadísticamente significativo en la concentración de neutrófilos en BALF, una indicación característica de una inflamación pulmonar aguda en curso.

Para la prueba de evaluación de la dosis de glucocorticoides que produce un 75% de inhibición (dosis ED75), los compuestos (0,01-3 μ moles/kg de peso corporal) fueron administrados por vía intratraqueal como una

000144

suspensión (0,2% de Tween 80 en NaCl 0,9%) 1 hora antes de la prueba con LPS.

Se obtuvo una curva de dosis-respuesta para el efecto inhibitor de los compuestos de prueba sobre la neutrofilia de pulmón inducida por LPS y se tomó la dosis de ED75 para glucocorticoides como una medida de la potencia en este bioensayo. Los valores de la dosis ED75 para los compuestos de la presente invención comprendieron entre 0,62 y 1,62 μ moles/kg de peso corporal.

En una segunda serie de experimentos, destinados a evaluar la duración de la acción, los compuestos fueron administrados como una suspensión por vía intratraqueal, a la dosis de ED75, en diferentes tiempos (16 hs, 24 hs) antes de la prueba con LPS. Algunos compuestos mostraron un porcentaje de inhibición mayor que un 50% a las 16 horas. Los compuestos más interesantes eran activos (porcentaje de inhibición mayor que un 50%) cuando eran administrados 24 horas antes de la prueba con LPS.

Estudios *in vitro*

Ejemplo 27

Protocolo del ensayo de translocación del receptor de glucocorticoides (GR)

Se efectuó una medición cuantitativa de la translocación nuclear de GR con los compuestos de la presente invención de acuerdo con *ASSAY Drug Devel. Technol.*, 4(3), 263-272, 2006, por medio de un nuevo ensayo de translocación de GR basado en células en un formato de complementación de fragmentos de enzimas (EFC) desarrollado por *DiscoverX* (Fremont, CA).

En la ausencia del glucocorticoides, el receptor de glucocorticoides (GR)

000145

reside en el citosol formando complejos con una variedad de proteínas incluyendo proteínas de shock de calor.

Cuando un glucocorticoide difunde a través de la membrana celular hacia el citoplasma y se une al receptor de glucocorticoides (GR), da como resultado la liberación de las proteínas de shock de color y la translocación hacia el núcleo donde modula la transcripción genética.

El ensayo DiscoverX emplea EFC de b-galactosidasa (b-gal) como un indicador de la translocación de GR en células biosensoras CHO-K1 manipuladas. El fragmento aceptor de enzima (EA) de b-gal reside en el núcleo, diseñado mediante el uso de un conjunto registrado de adiciones y modificaciones de secuencia. El pequeño fragmento de péptido de enzima donante (ED) de b-gal se fusionó directamente al extremo C-terminal de GR, y se localizó en el citoplasma en ausencia de señalización del receptor. Luego de la unión al ligando GR, el complejo es translocado hacia el núcleo, donde se restableció la actividad de la enzima intacta por complementación y se detectó actividad b-gal.

Se mantuvieron células CHO-K1 que expresan de forma estable un fragmento aceptor de enzima NLS (EA) de b-gal y un fragmento donante de enzima GR (ED) de b-gal en medio F12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C bajo una atmósfera húmeda que contiene 5% de CO₂ y 95% de aire. El medio contenía FBS 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 50 U/ml, estreptomicina 50 µg/ml e higromicina 250 µg/ml y G418 500 µg/ml (Invitrogen).

La translocación de GR se midió usando el conjunto de elementos de detección PathHunter que contiene reactivo permeabilizante de la membrana celular y sustrato beta-gal (*DiscoverX*, Fremont, CA). Todos los compuestos

000146

fueron examinados usando concentraciones variables que varían en un rango entre 10^{-11} y 10^{-6} M. El ensayo se condujo en placas de 48 cavidades (105 células/cavidad). La incubación con los compuestos de prueba se efectuó a 37°C por dos horas. La detección se efectuó por adición de la solución amortiguadora de detección del conjunto de elementos suministrado por *DiscoverX* y por incubación a temperatura ambiente durante una hora. La luminescencia se detectó usando un lector de microplacas *CENTRO LB 960* (Berthold Technologies).

El análisis estadístico y las determinaciones de los valores de EC50 se efectuaron usando el software Prism-versión 3.0 Graphpad (San Diego, CA).

Los compuestos evaluados con el ensayo de translocación de GR mostraron un valor de EC50 de entre 1 nM y 10 nM.

Ejemplo 28

Inhibición de la producción de óxido nítrico inducida por LPS en macrófagos RAW 264.7

Se usó un modelo *in vitro* basado en la línea celular de macrófagos de murinos RAW 264.7 para evaluar los efectos anti-inflamatorios de los corticosteroides de la presente invención.

Durante el proceso inflamatorio, se generaron grandes cantidades de óxido nítrico (NO) por las isoformas inducibles de NO sintasa (iNOS). En los experimentos, se empleó el lipopolisacárido (LPS) bacteriano de uso común para estimular las respuestas inflamatorias en macrófagos.

Las células se cultivaron en un medio de cultivo (RPMI suplementado con suero fetal bovino inactivado con calor 10%, glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 0,1 mg/ml) sin rojo fenol. La estimulación celular se

000147

efectuó incubando las células por 24 horas con LPS hasta concentraciones finales que varían en un rango de 100 ng/ml. Los tratamientos con los compuestos de la invención se llevaron a cabo por adición de los compuestos en vehículo de DMSO (concentración final del 0,1%) a las concentraciones finales deseadas 15 minutos antes de la exposición a LPS. Como un índice de la producción de óxido nítrico, se midió la concentración de nitrito en el medio condicionado usando la reacción colorimétrica de Griess (*J. Neuroimmunol.*, 150, 29-36, 2004).

El análisis estadístico y las determinaciones de los valores de IC50 se efectuaron usando el software Prism-versión 3.0 Graphpad (San Diego, CA). Los valores de IC50 evaluados con los compuestos de la invención comprendían entre 0,06 y 5,3 nM.

Ejemplo 29

Ensayo de unión a [³H]-dexametasona

La afinidad por el receptor de glucocorticoides de los compuestos que se describen en la presente solicitud de patente se evaluó utilizando un ensayo de unión a radioligando como se describe en *Receptor-ligand interactions, a practical approach*, editado por IRL Press, Oxford University Press, 247-253, 1992.

Se ha usado la línea celular linfoblástica humana IM-9 (ACC 117; DSMZ) como fuente del receptor soluble de glucocorticoides y [³H]-dexametasona (GE Healthcare; SA 34 µCi/nmol) como radioligando (*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37, 805-813, 1996). La unión no específica se evaluó en la presencia de un exceso de beclometasona no marcada (10 µM).

Los experimentos de unión se condujeron por duplicado con una

000148

concentración de radioligando cercano al valor de la K_d para [^3H]-dexametasona (1,5-2 nM). Las muestras se incubaron a 0°C por 16-18 horas en oscuridad. La reacción se terminó por adición de una mezcla de carbono activado 2% y dextrano 0,5% en Tris 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM. Después de 10 min de incubación a 0°C , las muestras se centrifugaron por 10 min a 4.500 rpm. Se introdujo una alícuota de sobrenadantes de muestra en viales que contienen 3 ml del cóctel de centelleo Filtercount (Perkin Elmer) y los viales se contaron con un contador beta Perkin Elmer 2500 TR.

Los valores de IC50 evaluados con los compuestos de la invención comprendían entre 0,5 y 2 nM.

Ejemplo 30

Caracterización cinética: retención en pulmón

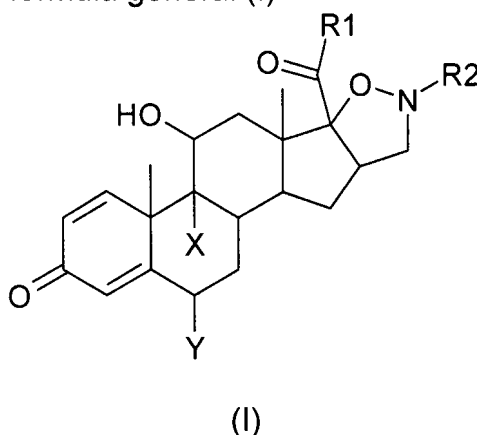
La retención en pulmón se midió por medio de dos parámetros: el MRT_L (tiempo de permanencia promedio en el pulmón), es decir, la permanencia del compuesto en el pulmón, que es el tiempo de la última concentración mensurable del compuesto en el pulmón de rata después de la administración intratraqueal de 1 $\mu\text{mol/kg}$, determinado después homogeneizar el pulmón, y el valor de $C_{48L}/C_{0,5L}$ (%), es decir, el porcentaje de la cantidad de compuesto en el pulmón 48 horas después de la administración intratraqueal versus la cantidad del mismo compuesto en el pulmón 0,5 horas después de la administración.

Tanto el MRT_L como $C_{48L}/C_{0,5L}$ (%) son dos parámetros significativos y predictivos de la duración del efecto de una droga después de la administración de dosis pulmonares únicas.

Los compuestos de la invención mostraron una eliminación muy lenta del pulmón con un valor de MRT_L mayor que 20 horas y de $C_{48L}/C_{0,5L}$ mayor que un 20%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



donde

R1 es $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R4$ donde n y n' son independientemente entre sí 0, 1 o 2;

Z es una unión simple o se selecciona entre el grupo que consiste en S, O, CO y NR₃, donde R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, aril(C₁-C₆)alquilo y heteroarilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con CN;

R4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- H, halógeno, OH, SH, CN, NH₂;
- aril(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilcarbonilo,
- (C₁-C₆)alquilcarboxilo, O(C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₁-C₆)alquilamida y (C₁-C₆)alcoxi, los cuales están opcionalmente sustituidos con grupos oxo;
- (C₁-C₆)alquilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en

000150

átomos de halógeno, CN, OH, NH₂, NO₂, CF₃ y SH;

- (C₂-C₆)alquinilo;
- un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado mono, bi o tricíclico, tal como (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos oxo;

R2 se selecciona entre el grupo que consiste en

- H;
- (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado;
- (CH₂)_mR5, donde R5 es heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, OH, halógeno, CN, NH₂, NO₂, arilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquiltio, (C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₁-C₆)alquilamida,
- aril(C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno o COOH;
- (CH₂)_pNR₆R₇;
- (CH₂)_pNR₆COR₇;
- (CH₂)_pNR₆SO₂R₇;
- (CH₂)_mCONR₆R₇;
- (CH₂)_mSO₂NR₆R₇;
- (CH₂)_mCOR₇;
- (CH₂)_pOR₇;
- (CH₂)_mSO_qR₇;

donde R₆ y R₇ son independientemente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo,

aril(C₁-C₆)alquilo y un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado opcionalmente fusionado tal como arilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo o heteroarilo, cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, oxo, NH₂, NO₂ y (C₁-C₆)alquilo;

- (CH₂)_pR₈ donde R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, CN, OH, NH₂, NO₂; (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado opcionalmente fusionado tal como (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CO, CN, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo,
- (C₁-C₆)carboxialquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)haloalcoxi y
- (C₁-C₆)alquilsulfonilo;

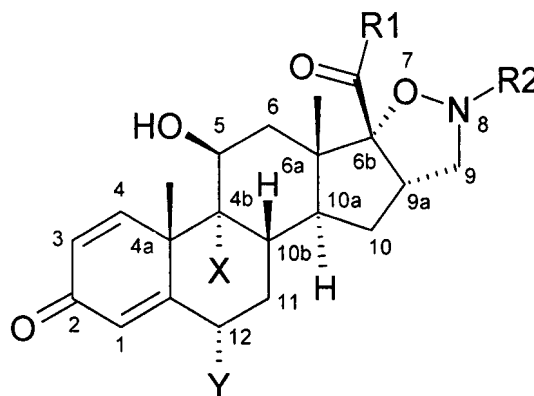
donde m y p son, cada uno independientemente, 0 o un entero entre 1 y 6 y q es 0, 1 o 2 y

X e Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y átomos de halógeno

y sales aceptables farmacéuticamente del mismo,

con la condición de que cuando R₂ es (C₁-C₆)alquilo, X e Y no son simultáneamente H.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 representado mediante la fórmula general (I')



(I')

donde 4a es (R), 4b es (R), 5 es (S), 6a es (S), 6b es (R), 9a es (S), 10a es (S), 10b es (S) y 12 es (S).

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde
 R1 es $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-R4$ donde n y n' son independientemente entre sí 0, 1 o 2;

Z es una unión simple o se selecciona entre el grupo que consiste en S, O, CO y NR₃, donde R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo,

aril(C₁-C₆)alquilo y heteroarilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con CN;

R4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- H, halógeno, OH, SH, CN, NH₂;
- aril(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilcarbonilo,
- (C₁-C₆)alquilcarboxilo, O(C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₁-C₆)alquilamida y (C₁-C₆)alcoxi, los cuales están opcionalmente sustituidos con grupos oxo;
- (C₁-C₆)alquilo el cual puede estar sustituido opcionalmente con uno o

más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, CN, OH, NH₂, NO₂, CF₃ y SH;

- (C₂-C₆)alquinilo;
- un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado mono, bi o tricíclico, tal como (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos oxo;

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en

- H;
- (CH₂)_mR₅, donde R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en oxo, OH, halógeno, CN, NH₂, NO₂, arilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alcoxi,
- (C₁-C₆)alquiltio, (C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₁-C₆)alquilamida,
- aril(C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)alquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno o COOH;
- (CH₂)_pNR₆R₇;
- (CH₂)_pNR₆COR₇;
- (CH₂)_pNR₆SO₂R₇;
- (CH₂)_mCONR₆R₇;
- (CH₂)_mSO₂NR₆R₇;
- (CH₂)_mCOR₇;
- (CH₂)_pOR₇;
- (CH₂)_mSO_qR₇;

donde R₆ y R₇ son independientemente H o se seleccionan entre el grupo que consiste en (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado, (C₃-C₈)cicloalquilo,

000154

aril(C₁-C₆)alquilo y un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado opcionalmente fusionado tal como arilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo o heteroarilo, cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CN, oxo, NH₂, NO₂ y (C₁-C₆)alquilo;

- (CH₂)_pR₈ donde R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, CN, OH, NH₂, NO₂; (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo y un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado opcionalmente fusionado tal como (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, CO, CN, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo,
- (C₁-C₆)carboxialquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)haloalcoxi y
- (C₁-C₆)alquilsulfonilo;

donde m y p son, cada uno independientemente, 0 o un entero entre 1 y 6 y q es 0, 1 o 2 y

X e Y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y átomos de halógeno

y sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁ es (CH₂)_n-Z-(CH₂)_{n'}-R₄, donde n es 0 o 1; Z es una unión simple o se selecciona entre el grupo que consiste en S, O y NR₃, donde R₃ es H o (C₁-C₆)alquilo; n' es 0, 1 o 2; R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH; (C₁-C₆)alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, CN, OH, NH₂, NO₂, CF₃ y SH; aril(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alquilsulfonilo, (C₁-C₆)alquilcarbonilo, O(C₁-C₆)alquilcarbonilo, (C₁-C₆)alquilamida, (C₁-C₆)alquilcarboxilo, (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo y heteroarilo, los cuales están opcionalmente sustituidos con grupos oxo.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, en donde R₄ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etilo, benzotiazol, benzooxazol, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, metilsulfonilo, metilcarbonilo, cloro, flúor, trifluorometilo, metilcarboxilo, etilcarboxilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo y butinilo.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, en donde R₃ es H o metilo.

7. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₂ es H o se selecciona entre el grupo que consiste en (CH₂)_mR₅ donde m es 1 o 2, R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre halógeno, CN, OH, CF₃, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)alquilsulfonilo y arilo; (CH₂)_mCONR₆R₇ donde m es 0, R₆ es (C₁-C₆)alquilo y R₇ es arilo; (CH₂)_mCOR₇, donde m es 1, R₇ es arilo, heteroarilo o (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo; (CH₂)_pOR₇, donde p es 2 y R₇ es arilo o aril(C₁-C₆)alquilo; (CH₂)_mSO_qR₇ donde m es 0 o 2, q es 0 o 2 y R₇ es (C₁-C₆)alquilo o arilo; y (CH₂)_pR₈ donde p es 1, 2 o 3 y R₈ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y (C₅-C₁₀)heterocicloalquilo, opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, oxo, CN, OH, CF₃, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)haloalquilo, (C₁-C₆)alcoxi, (C₁-C₆)haloalcoxi, (C₁-C₆)alquilcarboxilo y (C₁-C₆)alquilsulfonilo.

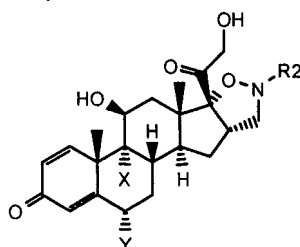
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, en donde R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tiofenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, benciloxietilo, fenilsulfanilo, fenilpropilo, fenoxietilo, isoxazolilo, benzoilo, furancarbonilo, metansulfonilo, dihidropiridinmetilo y los radicales metilfenilamida, ciclopentenona, benzofurano, furano, dihidrobenzodioxina.

9. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X e Y son ambos H o átomos de flúor o X es cloro e Y es H.

10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R₂ es un (C₂-C₆)alquilo lineal o ramificado.

11. Un proceso para preparar los compuestos definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R₁ = (CH₂)_n-Z-(CH₂)_n-R₄, en donde n = 1, en donde comprende:

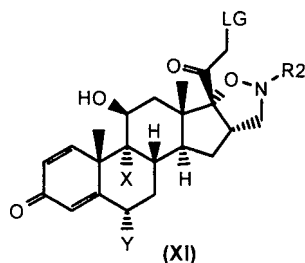
- la reacción de los compuestos de la fórmula (VI)



000157

(VI)

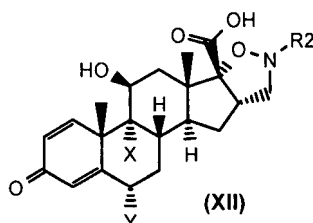
con cloruro de metansulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo para obtener los compuestos de la fórmula general (XI)



en donde el grupo saliente (LG) puede ser desplazado por nucleófilos.

12. Un proceso para preparar los compuestos definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde $R1 = (CH_2)_n-Z-(CH_2)_n-R4$ en donde $n = 0$, en donde comprende:

- la reacción de los compuestos de la fórmula (VI) bajo condiciones oxidantes para obtener los intermediarios de la fórmula general (XII)



- el tratamiento del compuesto de la fórmula (XII) con uno o más equivalentes de un agente activante ácido y luego con un nucleófilo.

13. Una composición farmacéutica, en donde comprende un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Una combinación, en donde es de un compuesto definido en cualquiera

000158

de las reivindicaciones 1 a 10 con uno o más ingredientes activos seleccionados de las clases de agonistas beta2, agentes antimuscarínicos, corticosteroides, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógenos (P38 MAP quinasa), inhibidores de la subunidad beta del factor nuclear kappa-B quinasa (IKK2), inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana (HNE), inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrieno, agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID) y reguladores de mucus.

15. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde es para su uso como un medicamento.

16. Un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde es para su uso en la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en donde sea importante una disminución de la cantidad, la actividad y el movimiento de células inflamatorias.

000159

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 March 2011 (17.03.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/029547 A8



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

(21) International Application Number:
PCT/EP2010/005366

(22) International Filing Date:
1 September 2010 (01.09.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09011665.8 11 September 2009 (11.09.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.** [IT/IT]; Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ARMANI, Elisabetta** [IT/IT]; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). **GHIDINI, Eleonora** [IT/IT]; c/o Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, I-43100 Parma (IT). **PERETTO, Ilaria** [IT/IT]; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT). **VIRDIS, Andrea** [IT/IT]; Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma (IT).

(74) Agent: **MINOJA, Fabrizio**; Bianchetti Bracco Minoja S.R.L., Via Plinio 63, I-20129 Milano (IT).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(48) Date of publication of this corrected version:
16 June 2011

(15) Information about Correction:
see Notice of 16 June 2011

(54) Title: ISOXAZOLIDINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention relates to novel anti-inflammatory and antiallergic compounds of the glucocorticosteroid series, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions comprising them, combinations and therapeutic uses thereof. More particularly, the invention relates to glucocorticosteroids that are derivatives of isoxazolidine.

WO 2011/029547 A8

000160



No. 12-036474- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:41:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

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

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	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 ☐