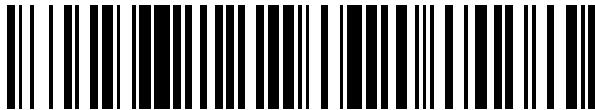


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 053 332**

(21) Número de solicitud: 202430534

(51) Int. Cl.:

**C07J 63/00** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación:

**27.06.2024**

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

**21.01.2026**

(71) Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO (80,00%)**  
C/ San Francisco, 3  
33003 Oviedo (Asturias) ES y  
**FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN E**  
**INNOVACIÓN BIOSANITARIA DEL PRINCIPADO**  
**DE ASTURIAS (FINBA) (20,00%)**

(72) Inventor/es:

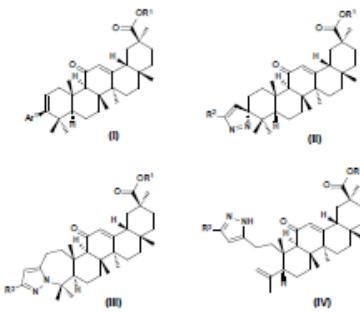
**VALDÉS GÓMEZ, Alfonso Carlos;**  
**LÓPEZ GARCÍA, Lucía;**  
**CHIARA ROMERO, María Dolores y**  
**CUBIELLA VICTORERO, Tamara**

(54) Título: **Compuestos obtenibles por modificación química del ácido glicirretínico, preparaciones farmacéuticas y sus usos, y método para la preparación de los mismos**

(57) Resumen:

Compuestos obtenibles por modificación química del ácido glicirretínico, preparaciones farmacéuticas y sus usos, y método para la preparación de los mismos. El método comprende la modificación química del ácido glicirretínico por transformación del hidroxilo en posición 3 en una N-arylulfonilhidrazona y sus posteriores reacciones. El método comprende la obtención de derivados del ácido glicirretínico arilados y heteroarilados en posición 3. El método también comprende la obtención de espiropirazoles derivados del ácido glicirretínico. El método también comprende la obtención de pirazoles fusionados por expansión del anillo A de los espiropirazoles. El método también comprende la obtención de derivados tetracíclicos del ácido glicirretínico por apertura del anillo A de los espiropirazoles. Los compuestos obtenidos presentan actividad farmacológica frente a diversas enfermedades. De aplicación en el campo de la industria química y farmacéutica, con interés en la actividad terapéutica del ácido glicirretínico y sus derivados.

FIG. 2



**DESCRIPCIÓN****COMPUESTOS OBTENIBLES POR MODIFICACIÓN QUÍMICA DEL ÁCIDO GLICIRRETÍNICO, PREPARACIONES FARMACÉUTICAS Y SUS USOS, Y MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE LOS MISMOS**

5

**SECTOR DE LA TÉCNICA**

La invención que aquí se presenta describe nuevos compuestos químicos derivados del ácido glicirretínico modificados a partir de la funcionalidad en la posición C3 de su esqueleto. La síntesis química comprende la conversión en varios pasos del grupo hidroxilo en la posición 10 3 en una N-p-toluensulfonilhidrazone y su posterior transformación. La invención describe la síntesis de derivados del ácido glicirretínico 3-aryl- y 3-heteroaril- sustituidos de fórmula (I) mediante el empleo de complejos de paladio y halogenuros de arilo y heteroarilo. La invención 15 también comprende la síntesis de espiropirazoles derivados del ácido glicirretínico de fórmula (II) a través de reacciones de cicloadición 1,3-dipolares con acetilenos terminales. La invención también describe la preparación de pirazoles fusionados de fórmula (III) derivados del ácido glicirretínico por expansión de anillo de los espiropirazoles de fórmula (II). La invención también describe la síntesis de pirazoles tetracíclicos de fórmula (IV) por apertura 20 de anillo a partir de los espiropirazoles de fórmula (II). La invención también describe que los derivados semisintéticos de fórmulas (I), (II), (III) y (IV) preparados presentan actividad antitumoral superior a la del ácido glicirretínico.

25 La presente invención resulta de aplicación en el campo de la industria química y también de la industria farmacéutica, ya que tanto el ácido glicirretínico como muchos de sus derivados presentan actividad terapéutica frente a diferentes enfermedades.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

30 El ácido glicirretínico es un triterpeno pentacíclico natural. Este compuesto es el aglicón del ácido glicirrícico, y se obtiene habitualmente de la planta *Glycyrrhizia glabra*, conocida comúnmente como regaliz. El ácido glicirretínico presenta un perfil de actividad biológica muy interesante (C. S. Graebin, H. Verli, J. A. Guimarães, (2010) "Glycyrrhizin and glycyrrhetic acid: scaffolds to promising new pharmacologically active compounds" *J. Braz. Chem. Soc.* 35 21, 1595; C. S. Graebin "The pharmacological activities of Glycyrrhizinic acid ("Glycyrrhizin") and Glycyrrhetic acid" en Sweeteners, Reference series in Phytochemistry, J.-M. Merillon,

K. G. Ramawal, eds. P. 245-261, **2018**), incluyendo actividad antiinflamatoria, antiviral, anti-Alzheimer, hepatoprotectora y antitumoral. En particular sus propiedades anti-cancerígenas han suscitado gran interés, mostrando actividad citotóxica frente a una amplia variedad de tumores. Su actividad antitumoral se asocia a su capacidad para interferir en la actividad mitocondrial, y se ha identificado la enzima serina hidroximetiltransferasa como una posible diana (X. Jin, L. Li, Q. Peng, C. Gan, L. Gao, S. He, S. Tan, W. Pu, Y. Liu, Y. Gong, Y. Yao, G. Wang, X. Liu, M. Gong, P. Lei, H. Zhang, S. Qi, H. Xu, H. Hu, B. Dong, Y. Peng, D. Su, L. Dai, (2022) Glycyrrhetic acid restricts mitochondrial energy metabolism by targeting SHMT2 *iScience* 25 (5),104349). No obstante, el empleo del ácido glicirretínico como agente antitumoral ha venido limitado por presentar también algunos efectos clínicos adversos que desaconsejan su administración continuada.

La modificación química del ácido glicirretínico en la búsqueda de nuevos derivados con una actividad biológica mejorada o novedosa ha sido objeto de numerosos estudios. Esto ha llevado al descubrimiento de nuevas moléculas activas frente a diferentes dianas terapéuticas, tales como nuevos agentes antivirales (M. A. Zígolo, M. Salinas, L. Alché, A. Baldessari, G. G. Liñares, (2018) Chemoenzymatic synthesis of new derivatives of glycyrrhetic acid with antiviral activity. Molecular docking study, *Bioorg. Chem.* 78, 210; L. A. Baltina, H.-C. Lai, Y.-C. Liu, S.-H. Huang, M.-J. Hour, L. A. Baltina, T. R. Nugumanov, S. S. Borisevich, L. M. Khalilov, S. F. Petrova, S. L. Khursan, C.-W. Lin, (2021) Glycyrrhetic acid derivatives as Zika virus inhibitors: Synthesis and antiviral activity in vitro *Bioorg. Med. Chem.*, 41, 116204), antiAlzheimer (F. M. Abdel Bar, D. M. Elimam, A. S. Mira, F. F. El-Senduny, F. A. Badria, (2019) Derivatization, molecular docking and in vitro acetylcholinesterase inhibitory activity of glycyrrhizin as a selective anti-Alzheimer agent, *Nat. Prod. Res.* 33, 2591; S. Schwarz, S. D. Lucas, S. Sommerwerk, R. Csuk, (2014) Amino derivatives of glycyrrhetic acid as potential inhibitors of cholinesterases. *Bioorg. Med. Chem.* 22, 3370), para el tratamiento de desórdenes metabólicos (I. Beseda, L. Czollner, P. S. Shah, R. Khunt, R. Gaware, P. Kosma, C. Stanetty, M. C. del Ruiz-Ruiz, H. Amer, K. Mereiter, T. Da Cunha, A. Odermatt, D. Claßen-Houben, U. Jordis, (2010) Synthesis of glycyrrhetic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases *Bioor. Med. Chem.* 18, 433) y, muy especialmente, anticancerígenos. (Para una revisión ver B. Xu, G. R. Wu, X. Y. Zhang, M. M. Yan, R. Zhao, N. N. Xue, K. Fang, H. Wang, M. Chen, W. B. Guo, P.; L. Wang, H. M. Lei, (2017) An Overview of Structurally Modified Glycyrrhetic Acid Derivatives as Antitumor Agents *Molecules* 22, 924).

En la presente descripción se utiliza la numeración indicada en la figura 1 para referir las diferentes posiciones y anillos del ácido glicirretínico.

- Las modificaciones químicas que se han realizado sobre el ácido glicirretínico se han concentrado mayoritariamente en reacciones de esterificación y amidación en el ácido carboxílico presente en la posición 30, y en reacciones de acilación del grupo hidroxilo de la posición 3. También se han estudiado reacciones de funcionalización de la posición 4 de derivados del ácido glicirretínico, tras oxidación del hidroxilo en posición 3 a su correspondiente carbonilo y reacciones de apertura del anillo A. Una revisión muy reciente recoge las variaciones estructurales que se han realizado en la preparación de derivados del ácido glicirretínico orientada a la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos (H. Hussain, I. Ali, D. Wang, F. L. Hakkim, B. Westermann, I. Ahmed, A. M. Ashour, A. Khan, A. Hussain, I. R. Green, S. T. A. Shah, (2021) Glycyrrhetic acid: a promising scaffold for the discovery of anticancer agents, *Expert Opin. Drug Discov.* 16, 1497). Además, existen numerosos documentos de patentes que describen derivados del ácido glicirretínico modificados químicamente con aplicaciones terapéuticas diversas. Por ejemplo, los contenidos en los documentos WO 2014/040052 A (“*Glycyrrhetic acid derivatives and methods of use thereof*”), US 9,896,476 B (“*Glycyrrhetic acid derivatives*”), WO 2018/069086 A1 (“*Hydroxamate triterpenoid derivatives*”), WO 2019/060051 A1 (“*Glycyrrhetic acid derivatives for treating hyperkalemia*”) o WO 2020/068689 A1 (“*Terpinoid derivatives and uses thereof*”).
- Las *N*-p-toluensulfonilhidrazonas se han empleado como intermedios en síntesis orgánica tanto en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd como en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares. Las reacciones de acoplamiento con halogenuros de arilo catalizadas por complejos de paladio conducen a arilalquenos (J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, (2007), *N*-tosylhydrazone as reagents for cross-coupling reactions: a route to polysubstituted olefins, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46, 5587; J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, (2008) Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions with Carbonyls: Application in a Very Efficient Synthesis of 4-Aryltetrahydropyridines, *Chem. Eur. J.* 14, 4792). Esta reacción se ha aplicado sobre *N*-p-toluensulfonilhidrazonas de estructuras diversas, que incluyen las derivadas de ciclohexanonas alfa-sustituidas (J. Barluenga, M. Escribano, F. Aznar, C. Valdés, (2010) Arylation of  $\alpha$ -chiral ketones by palladium-catalyzed cross-coupling reactions of tosylhydrazone with aryl halides, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 6856).

Las p-toluensulfonilhidrazonas reaccionan con alquinos terminales mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolares. La aplicación de la reacción a *N*-p-toluensulfonilhidrazonas de cetonas lineales conduce a 1H-pirazoles en procesos que implican una reacción 1,3-dipolar seguida de una transposición sigmafóbica 1,5 (M. C. Pérez-Aguilar, C. Valdés, (2013)

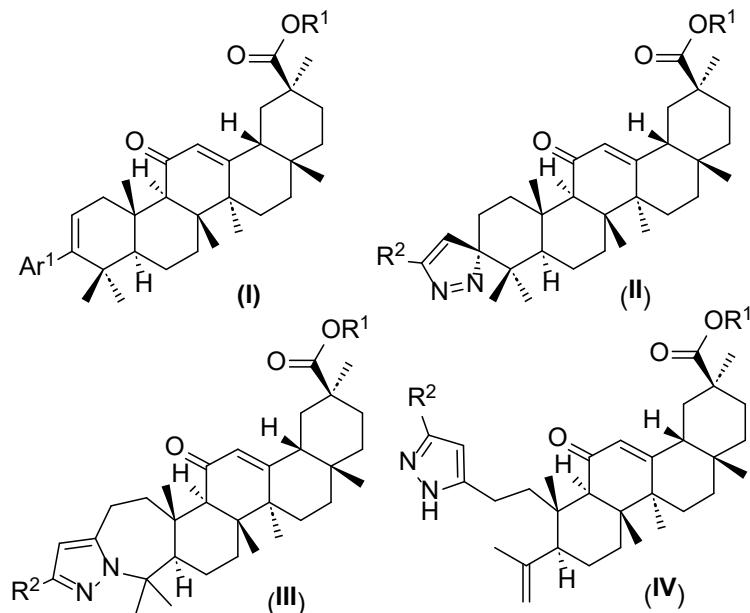
- Regioselective one-step synthesis of pyrazoles from alkynes and N-tosylhydrazones: [3+2] dipolar cycloaddition/[1,5] sigmatropic rearrangement cascade, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7219). La reacción con *N*-p-toluensulfonilhidrazonas derivadas de cetonas cíclicas no sustituidas proporciona espiropirazoles, que pueden experimentar un reagrupamiento con 5 expansión de ciclo para producir NH-pirazoles fusionados por transposición sigmatrópica 1,5 de un sustituyente en el carbono 5 al carbono 4 del pirazol (R. R. Merchant, D. M. Allwood, D. C. Blakemore, S. V. Ley, (2014) Regioselective preparation of saturated spirocyclic and ring-expanded fused pyrazoles, *J. Org. Chem.* **79**, 8800–8811).
- 10 A pesar de lo anterior, la técnica actual presenta limitaciones para proporcionar nuevos compuestos derivados del ácido glicirretínico que permitan desarrollar nuevas preparaciones y aplicaciones farmacéuticas.

## **EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN**

- 15 La presente invención se refiere en uno de sus aspectos a unos compuestos químicos derivados del ácido glicirretínico. También se refiere a las preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y también los usos de estas preparaciones farmacéuticas para preparar medicamentos orientados a distintos tratamientos. Además, también se refiere a un 20 método para la preparación de derivados del ácido glicirretínico.

Un primer aspecto de la presente invención es, por tanto, un compuesto obtenible por modificación química del ácido glicirretínico, de fórmula (I), o fórmula (II), o fórmula (III), o fórmula (IV)

25



donde,

<sup>5</sup> R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alilo, propargilo, heteroarilo sustituido o no:

Ar<sup>1</sup> se selecciona entre un grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
10 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
15 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, contenido opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
20 un heterociclo aromático nitrogenado de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo

ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 5 un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 10 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 15 un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 20 un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo; y  
 25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 30 un heterociclo aromático de cinco miembros conteniendo uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 35 un heterociclo aromático de cinco miembros conteniendo un átomo de oxígeno o de azufre, conteniendo opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

un heterociclo aromático de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
5 un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
10 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
15 un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
20 un biciclo aromático condensado contenido dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
25 En una realización preferida, R<sup>1</sup> es metilo.  
  
En otro aspecto, la presente invención incluye compuestos que poseen actividades biológicas, como, por ejemplo, ser inhibidoras del crecimiento de células y microorganismos (incluyendo virus), y ser por tanto útiles en el campo farmacéutico y en el tratamiento de enfermedades. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para la investigación en bioquímica o biología celular. Por tanto, otro aspecto es una preparación farmacéutica que comprende, entre otros componentes, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualesquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.  
30  
35

En general, una "cantidad efectiva" de un compuesto es aquella cantidad necesaria para conseguir el resultado deseado. La expresión "composición farmacéutica aceptable" o "farmacéuticamente aceptable" consiste en un material adecuado biológicamente, es decir,  
5 que el material puede ser administrado a un sujeto sin causarle efectos biológicos sustancialmente dañinos.

Cualquiera de los compuestos de la invención puede ser utilizado terapéuticamente formando parte de una preparación o composición farmacéutica aceptable. Cualquier experto en la  
10 materia puede crear composiciones farmacéuticas aceptables, las cuales pueden consistir en soluciones estériles en agua, soluciones salinas, o soluciones tamponadas a pH fisiológico. Cualquiera de los compuestos de la invención puede ser preparado en forma de composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir diversos agentes transportadores, espesantes, diluyentes, tamponantes, conservantes, tensoactivos, y otros,  
15 además del compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir también ingredientes activos tales como agentes antimicrobianos, antiinflamatorios, anestésicos, etc.

El término "tratamiento", tal y como se usa aquí, se refiere a combatir los efectos causados  
20 como consecuencia de la enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto, incluyendo:

- (i) inhibir la enfermedad o condición patológica, por ejemplo, detener su desarrollo;
- (ii) aliviar la enfermedad o condición patológica, por ejemplo, causar la regresión de la  
25 enfermedad o condición patológica o sus síntomas;
- (iii) estabilizar la enfermedad o estado patológico.

Tal como es usado aquí, un "sujeto" puede incluir animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.), animales de  
30 laboratorio (por ejemplo, ratones, conejos, cobayas, etc.) y pájaros. De manera preferente, el sujeto es un mamífero tal como un primate y, con mayor preferencia, un ser humano.

Otro aspecto de la invención se refiere a la preparación farmacéutica de la invención para su uso en medicina del tratamiento de varias enfermedades.

En una realización preferida de la invención, la preparación farmacéutica de la invención se usa en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una lista que consiste en: eritromelalgia, enfermedad arterial periférica, estenosis de la arteria renal, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, coagulación intravascular diseminada, enfermedad

- 5 cerebrovascular, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica de células T, leucemia mielomonocítica juvenil, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, anemia hemolítica, vasculitis, diabetes tipo 1, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, Síndrome de Goodpasture, anemia perniciosa, miopatía, 10 enfermedad de Lyme, trombofilia, coagulopatía, coagulopatía traumática aguda, trastorno de modulación sensorial, atherosclerosis, enfermedad inflamatoria intestinal, Alzheimer, espondilitis anquilosante, asma, enfermedad de Crohn, colitis, dermatitis, diverticulitis, fibromialgia, hepatitis, nefritis, enfermedad de Parkinson, trastornos de la piel y colitis ulcerosa.

15

Otro aspecto es particularmente el uso de la preparación farmacéutica anterior para preparar un medicamento con actividad antitumoral.

Otro aspecto es particularmente el uso de la preparación farmacéutica anterior para preparar 20 un medicamento para el tratamiento del Alzheimer.

Otro aspecto es particularmente el uso de la preparación farmacéutica anterior para preparar un medicamento con actividad antibacteriana.

25 Otro aspecto es particularmente el uso de la preparación farmacéutica anterior para preparar un medicamento con actividad antiviral.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados al sujeto de varias maneras distintas, dependiendo de si se desea que el tratamiento sea local o sistémico, y dependiendo 30 del área a ser tratada. Así, por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede ser administrado en forma de solución oftálmica, de aplicación en la superficie del ojo. Además, un compuesto puede ser administrado a un sujeto por vía vaginal, rectal, intranasal, oral, por inhalación, o por vía parenteral, ya sea por ruta intradermal, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, intrarectal, intraarterial, intralinfática, intravenosa, intratecal e intratraqueal, 35 incluyendo intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, intraespinal, intraestromal, intraarticular e intrasinovial, intratecal, intralesional, intraarterial, intramuscular, intracraneal, subcutáneo,

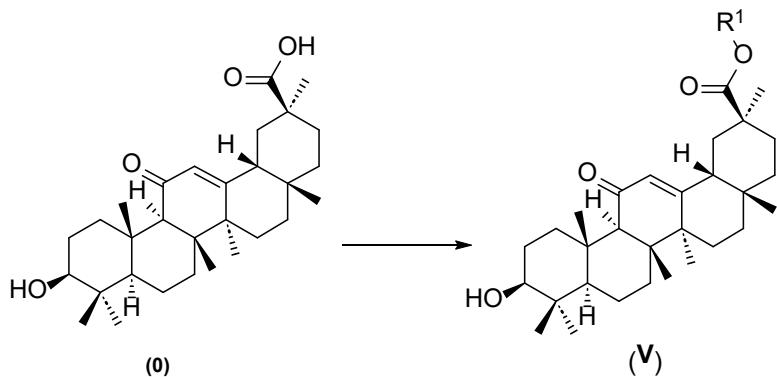
intraorbital, intracapsular, tópico, oral, mediante parches transdérmicos, percutáneo, aerosol nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna o bomba de infusión.

- La composición de la presente invención también puede tomar la forma de una formulación
- 5 de fármaco de liberación sostenida o cualquier otro sistema de liberación convencional, tales como nanopartículas, liposomas o nanoesferas, material polimérico, implante biodegradable o no biodegradable o micropartículas biodegradables, tales como microesferas biodegradables.
- 10 La administración parenteral, si se emplea, se realiza generalmente mediante inyección. Los inyectables pueden ser preparados de diversas formas, tales como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para ser disueltas o puestas en suspensión antes de la inyección, o como emulsiones. Otras formas de administración parenteral emplean sistemas de liberación lenta o sostenida, de tal forma que se consigue mantener una dosis constante
- 15 (ver, por ejemplo, el documento de patente US 3,710,795). Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones, y emulsiones, que además pueden contener tampones y aditivos diluyentes y otros. Ejemplos de solventes no acuosos son: propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como etiloleato. Ejemplos de solventes
- 20 acuosos son: agua, soluciones alcohólico-acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo soluciones salinas y tamponadas. Ejemplos de vehículos parenterales son: solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, cloruro de sodio y dextrosa, etc. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, gases inertes, etc. Las formulaciones para administración tópica
- 25 pueden incluir cremas, lociones, geles, gotas, suppositorios, sprays, líquidos y polvos. También pueden ser necesarios o deseables ciertos transportadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, oleosas o en polvo, espesantes, etc. Las composiciones para administración oral pueden incluir polvos o gránulos, suspensiones o soluciones en agua o medio no acuoso, cápsulas, o tabletas. Puede ser deseable la inclusión de agentes espesantes, saborizantes,
- 30 diluyentes, emulsionantes, dispersantes, etc.

Otro aspecto de la presente invención también es un método para la preparación de derivados del ácido glicirretínico que comprende las siguientes etapas:

- 35 a) Mezclar el ácido glicirretínico de fórmula (0) con un alcohol o un halogenuro de alquilo con una cantidad efectiva de un ácido o una base y una cantidad efectiva de un disolvente para

promocionar la siguiente reacción química de esterificación para obtener el compuesto de fórmula (V)



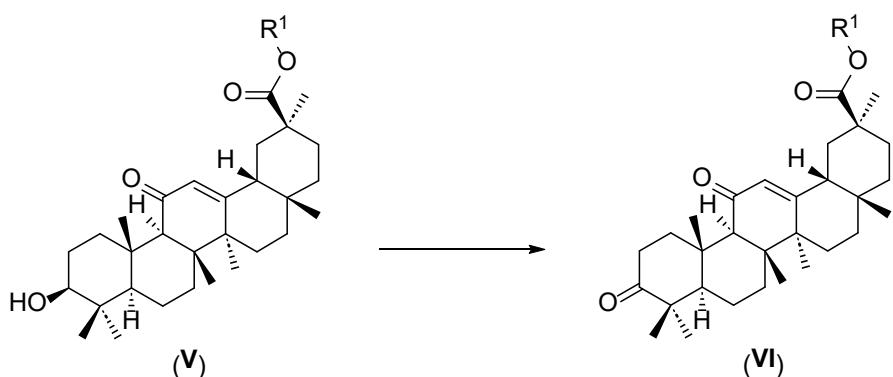
- 5 donde,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alilo, propargilo, heteroarilo sustituido o no.

10 b) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (V).

c) Mezclar el compuesto de fórmula (V) separado, con una cantidad efectiva de un agente oxidante y un disolvente orgánico para promocionar la siguiente reacción química de síntesis

15 del compuesto de fórmula (VI)

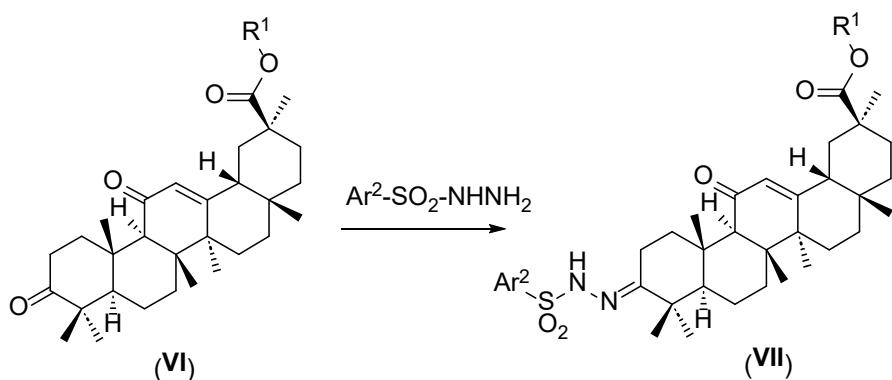


donde,

- 20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alilo, propargilo, heteroarilo sustituido o no.

d) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (VI).

5 e) Mezclar el compuesto de fórmula (VI) separado, con un disolvente orgánico, una arilsulfonilhidrazida de fórmula  $\text{Ar}^2\text{-SO}_2\text{NHNH}_2$  y un ácido, para promocionar la siguiente reacción química de condensación para obtener el compuesto de N-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII)



10 donde,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no; y

15 Ar<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o distintos, seleccionados de metilo, alquilo lineal, alquilo ramificado, O-alquilo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, o fenilo.

f) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (VII).

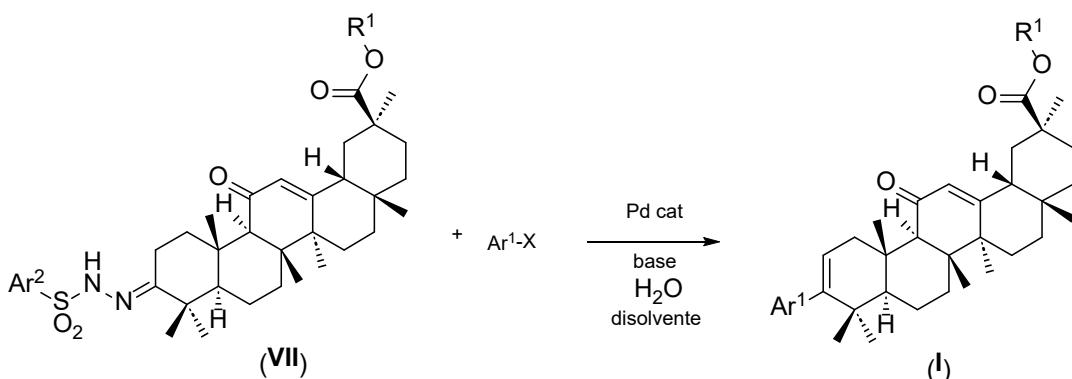
En una realización preferida, en la etapa e) el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol, el ácido es ácido sulfúrico y la reacción química se promociona a una temperatura entre 40 y 70 °C durante un tiempo entre 1 y 12 h.

25

En otra realización preferida, en la etapa e) Ar<sup>2</sup> del compuesto de fórmula (VII) es el grupo 4-tolilo.

En otra realización preferida, el método para preparar derivados del ácido glicirretínico arilados o heteroarilados de fórmula (I) además comprende las siguientes etapas:

- g.1) Mezclar el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII) con una cantidad efectiva de un compuesto aromático de fórmula Ar<sup>1</sup>-X en presencia de una cantidad efectiva de una base, de una cantidad catalíticamente efectiva de un catalizador de paladio, de una cantidad efectiva de agua y de una cantidad efectiva de un disolvente orgánico a una temperatura entre 20 °C y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de fórmula (I)



donde.

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no:

- 15 Ar<sup>1</sup> se selecciona entre un grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

20 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

25 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, contenido opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

- un heterociclo aromático nitrogenado de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 5 un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 10 un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 15 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 20 un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 25 un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo;
- X se selecciona del grupo Cl, Br, I, triflato, mesilato, tosilato, nonaflato; y
- Ar<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o distintos, metilo, alquilo lineal, alquilo ramificado, O-alquilo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, o fenilo.
- 30 h.1) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (I).
- 35 En una realización más preferida, en la etapa g.1) la mezcla se calienta a una temperatura entre 70 °C y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h.

En otra realización más preferida, en la etapa g.1) la mezcla comprende 1 equivalente de compuesto de N-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII), de 1 a 5 equivalentes de compuesto aromático de fórmula Ar<sup>1</sup>-X, de 0,05 a 0,3 equivalentes de catalizador, de 1 a 10 equivalentes de base y de 1 a 20 equivalentes de agua.

5 En otra realización más preferida, en la etapa g.1) la base se selecciona del grupo en que se encuentran los alcóxidos y fenóxidos de metales alcalinos. En una realización aún más preferida, la base es tert-butóxido de litio.

10

En otra realización más preferida, en la etapa g.1) la base se selecciona del grupo en que se encuentran los hidróxidos de metales alcalinos.

15

En otra realización más preferida, en la etapa g.1) la base se selecciona del grupo en que se encuentran los carbonatos de metales alcalinos.

A los efectos de esta invención y su descripción, estos metales alcalinos se refieren a compuestos donde preferiblemente el metal es litio, sodio, potasio, cesio o una combinación de ellos.

20

En otra realización más preferida, en la etapa g.1) el catalizador de paladio se genera añadiendo a la mezcla un compuesto de paladio y un ligando en el medio de reacción. En una realización aún más preferida, el compuesto de paladio es [tris-di(benciliden)acetona]dipaladio(0) y el ligando es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos).

25

En otra realización más preferida, en la etapa g.1) Ar<sup>2</sup> del compuesto de fórmula (VII) es 4-tolilo.

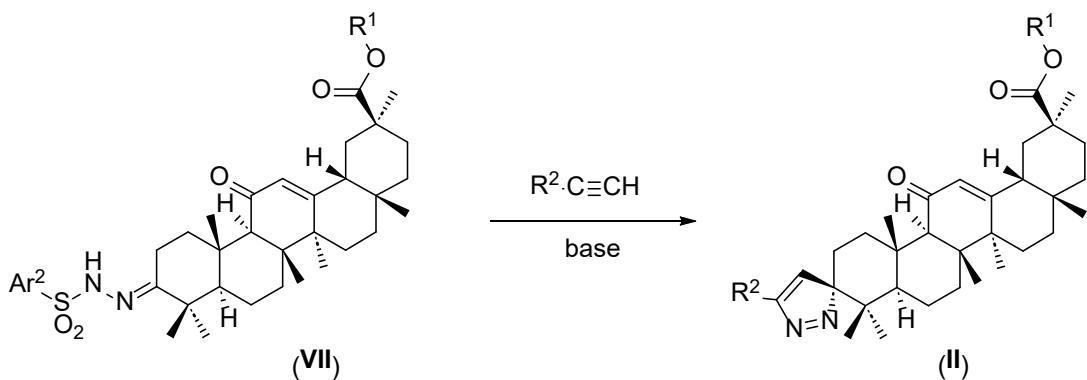
30

En otra realización específica del método para preparar espiropirazoles derivados del ácido glicirretínico de fórmula (II), además comprende las siguientes etapas:

35

g.2) Mezclar el compuesto de N-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII) con una cantidad efectiva de un compuesto alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H en presencia de una cantidad efectiva de una base y de una cantidad efectiva de un disolvente a una temperatura entre

20 °C y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de fórmula (II)



donde,

- 5 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, contenido opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

5 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

10 un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

15 un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo; y

20 Ar<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o distintos seleccionados de metilo, alquilo lineal, alquilo ramificado, O-alquilo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, fenilo.

h.2) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (II).

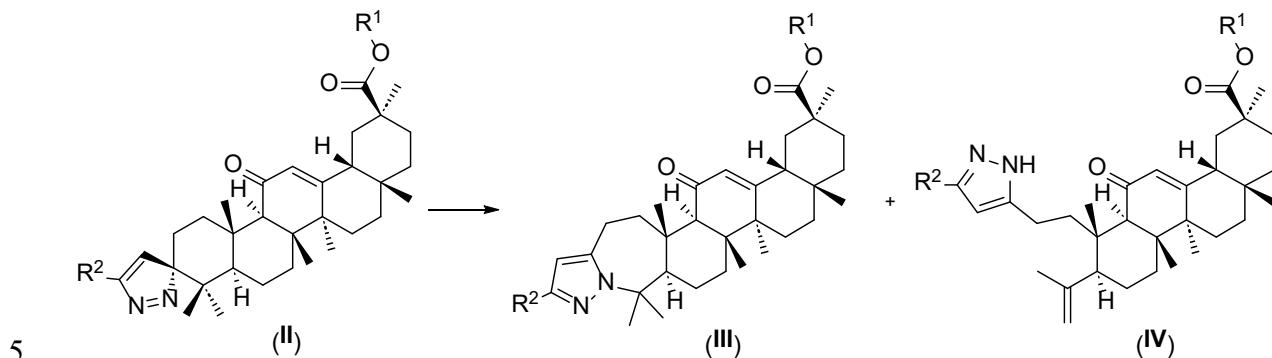
25 En una realización más específica, en la etapa g.2) la mezcla se calienta a una temperatura entre 70 y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h.

En otra realización más específica, en la etapa g.2) la base se selecciona del grupo los carbonatos de metales alcalinos.

30 En otra realización más específica, en la etapa g.2) Ar<sup>2</sup> del compuesto de fórmula (VII) es 4-tolilo.

35 En otra realización más específica, el método para preparar derivados del ácido glicirretínico de fórmula (III) y fórmula (IV) además comprende las siguientes etapas:

i.2) Mezclar el compuesto de fórmula (II) con una cantidad efectiva de un ácido y una cantidad efectiva de un disolvente bajo atmósfera inerte a una temperatura entre 20 °C y 110 °C por un periodo de tiempo entre 1 y 24 h para promocionar la siguiente reacción química de disolución y síntesis del compuesto de fórmula (III) y del compuesto de fórmula (IV)



donde,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no:

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
15 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
20 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, contenido opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
25 un heterociclo aromático de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
30 un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo

- lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo
- 5 lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R,
- 10 CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
15 un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo.
- 20 j.2) Depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan los compuestos de fórmula (III) y (IV).

En otra realización todavía más específica, en la etapa i.2) la mezcla consistente en el compuesto de fórmula (II), el ácido y el disolvente, se mantienen a temperatura ambiente.

- 25 En otra realización todavía más específica, en la etapa i.2) el ácido es trifluoruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>).

- 30 En una realización preferida de cualquiera de los métodos, los medios de purificación y los medios de separación de cualquiera de las etapas comprenden un proceso extracción líquido-líquido, la evaporación del disolvente y una cromatografía.

En otra realización preferida de cualquiera de los métodos, en la etapa g.1), en la etapa g.2) y en la etapa i.2) el disolvente es 1,4-dioxano.

Uno de los aspectos de la invención proporciona un método de síntesis de compuestos derivados del ácido glicirretínico mediante la modificación estructural en la posición 3. El ácido glicirretínico y muchos de sus derivados presentan perfiles de actividad biológica muy interesantes. Los compuestos derivados del ácido glicirretínico descritos en esta invención  
5 son desconocidos y no existe ningún método alternativo para su preparación.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para la introducción de grupos arilo y heteroarilo en posición 3 del esqueleto del ácido glicirretínico mediante reacciones de formación de un enlace C-C a través de la preparación de N-arilsulfonilhidrazonas y su  
10 posterior reacción de acoplamiento con halogenuros de arilo o heteroarilo catalizada por Pd. Ninguna de las metodologías descritas hasta el momento para la modificación del ácido glicirretínico permite acceder a esta clase de derivados. Así mismo, aunque la reacción de formación de enlaces C-C entre halogenuros de arilo y N-p-toluensulfonilhidrazonas es conocida, no existe ningún ejemplo de su aplicación a la modificación del ácido glicirretínico  
15 u otros triterpenos, ni tampoco a N-arilsulfonilhidrazonas alfa,alfa-disustituidas.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de síntesis de tres familias de compuestos derivados del ácido glicirretínico presentando un anillo de pirazol. El anillo de pirazol está presente en gran cantidad de moléculas bioactivas por lo que su introducción en  
20 la estructura del ácido glicirretínico puede tener una influencia en la modulación de su actividad biológica.

Otro aspecto de la invención proporciona un método de síntesis de derivados del ácido glicirretínico que presentan un espiropirazol en posición 3. Ninguna de las metodologías  
25 descritas para la modificación del ácido glicirretínico permite acceder a esta clase de derivados espirocíclicos desconocidos previamente. Además, aunque la síntesis de espiropirazoles a partir de N-arilsulfonilhidrazonas es conocida, no existe ningún precedente sobre su aplicación a la modificación del ácido glicirretínico u otros triterpenos, ni tampoco sobre N-arilsulfonilhidrazonas alfa,alfa-disustituidas.

30

Otro aspecto de la invención proporciona un método de síntesis de compuestos derivados del ácido glicirretínico a partir de los derivados de espiropirazoles mediante la expansión del anillo A para acceder a derivados del ácido glicirretínico que presentan un ciclo de siete estabones fusionado a un pirazol.

35

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar derivados tetracíclicos del ácido glicirretínico con apertura del anillo A e incorporación de un anillo de pirazol.

Otro aspecto de la invención consiste en que las modificaciones químicas realizadas en el

5       ácido glicirretínico descritas en esta invención tienen capacidad para generar compuestos con actividad terapéutica mejorada en comparación con el compuesto natural. Esto ha sido puesto de manifiesto mediante estudios de citotoxicidad realizados sobre células tumorales HeLa. Se han identificado varios compuestos de estructura (I), de estructura (II) y de estructura (IV) con actividad citotóxica elevada y dependiente de la dosis (IC<sub>50</sub> en el rango 2-10 mM) mejorando

10      en un orden de magnitud la actividad del ácido glicirretínico frente a esta línea celular.

La presente invención resulta de aplicación en el campo de la industria química y también de la industria farmacéutica, ya que tanto el ácido glicirretínico como muchos de sus derivados presentan actividad terapéutica frente a diferentes enfermedades.

15

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Fig. 1** corresponde al estado de la técnica (E.T.) y muestra la estructura del ácido glicirretínico de fórmula (0). En esta figura además se indica la nomenclatura de los anillos, 20 de la A a la D, la numeración de las posiciones, de la 1 a la 30, y sus principales modificaciones químicas señaladas con unas flechas. Estas modificaciones químicas pueden ser esterificaciones (E), amidaciones (A) del ácido carboxílico de la posición 30, reducciones (R) del carbonilo en la posición 11, oxidaciones (O), esterificaciones (E), carbamoilaciones (C), aminaciones (M) del hidroxilo en la posición 3, y reacciones de funcionalización (F) de la 25 posición 2.

La **Fig. 2** representa los compuestos de fórmulas (I), (II), (III) y (IV) derivados del ácido glicirretínico objeto de la invención.

30 La **Fig. 3** representa de forma esquemática la síntesis de una *N*-p-toluensulfonilhidrazona de fórmula (VII) a partir del ácido glicirretínico de fórmula (0) en un proceso en tres reacciones: la primera es la esterificación del compuesto de fórmula (0) para promocionar el compuesto de fórmula (V), la segunda es la oxidación del compuesto de fórmula (V) para promocionar el compuesto de fórmula (VI), y la tercera es la reacción del compuesto de fórmula (VI) con *p*-toluen-*N*-sulfonilhidrazida para promocionar el compuesto de fórmula (VII). Estas tres reacciones son las que se corresponden a las indicadas en las etapas a), c) y e) del método

35

para la preparación de derivados de ácido glicirretínico. A los efectos de esta invención y su descripción, la abreviatura Ts = 4-metilbencenosulfonil.

La **Fig.4** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (I)

5 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(isoquinolin-4-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (VII) y el compuesto aromático 4-bromoisoquinolina.

10 La **Fig.5** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (I)

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(quinolin-8-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (VII) y el compuesto aromático 8-bromoquinolina.

15

La **Fig.6** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (I)

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-(metoximetil)fenil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (VII) y el compuesto aromático 1-bromo-2-(metoximetil)benceno.

20 La **Fig.7** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (I)

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(6-bromopiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (VII) y el compuesto aromático 2,6-dibromopiridina.

25 La **Fig.8** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (I)

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (VII) y el compuesto aromático 2-bromo-3-metoxipiridina.

30 La **Fig.9** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (I)

(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-aminopiridin-3-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-

carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el compuesto aromático 2-amino-3-bromopiridina.

La **Fig.10** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**I**)

5 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(3-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el compuesto aromático 2-bromo-3-cianopiridina.

10 La **Fig.11** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(3-bromofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 3-bromofenilacetileno.

15

La **Fig.12** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(2-fluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 2-fluorofenilacetileno.

20

La **Fig.13** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-fluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 4-fluorofenilacetileno.

25

La **Fig.14** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(3,4-difluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 3,4-difluorofenilacetileno.

30

La **Fig.15** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

35

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(2-tiofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-

3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 2-tiofenilacetileno.

La **Fig.16** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

5 (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-cianofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 4-cianofenilacetileno.

10 La **Fig.17** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-metoxicarbonilfenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 4-(metoxycarbonil)fenilacetileno.

15

La **Fig.18** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(piridin-2-il)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 2-piridinilacetileno.

20

La **Fig.19** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**II**)

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-(trifluorometil)fenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la N-p-toluensulfonilhidrazone de fórmula (**VII**) y el alquino terminal 4-(trifluorometil)fenilacetileno.

25

La **Fig.20** corresponde a la síntesis de los compuestos de fórmula (**III**)

(2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(3-bromofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-

30

criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo y de fórmula (**IV**)

(3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(3-bromofenyl)-1H-pirazol-5-il)ethyl)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo a

35

partir del correspondiente compuesto de fórmula (**II**).

- La **Fig.21** corresponde a la síntesis de los compuestos de fórmula (III) (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(4-cianofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo y de fórmula (IV) (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)ethyl)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II).
- La **Fig.22** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (III) (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(tiofen-2-il)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II).
- La **Fig.23** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (III) (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(3-aminofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II).
- La **Fig.24** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (IV) (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-7-(2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)ethyl)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II).
- La **Fig.25** corresponde a la síntesis de los compuestos de fórmula (III) (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(4-metoxicarbonil)fenil-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo y de fórmula (IV) (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ethyl)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo a partir del correspondiente compuesto de fórmula (II).

La **Fig.26** corresponde a la síntesis del compuesto de fórmula (**IV**) (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-7-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)etyl)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo a partir del correspondiente compuesto de fórmula (**II**).  
5

La **Fig.27** corresponde a los valores de IC50 obtenidos en los ensayos de actividad antitumoral de los compuestos de fórmula (**I**) frente a una línea celular de células HeLa.

10 La **Fig.28** corresponde a los valores de IC50 obtenidos en los ensayos de actividad antitumoral de los compuestos de fórmula (**II**) frente a una línea celular de células HeLa.

La **Fig.29** corresponde a los valores de IC50 obtenidos en los ensayos de actividad antitumoral de los compuestos de fórmula (**IV**) frente a una línea celular de células HeLa.  
15

La **Fig.30** corresponde a la estructura determinada por difracción de Rayos X para el compuesto de fórmula (**II**) (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-cianofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo a partir de la cual se determina la estereoquímica del carbono espiránico del compuesto de fórmula (**II**). La Fig.30A muestra la estructura del compuesto de fórmula (**II**). La **Fig. 30B** y la **Fig. 30C** se corresponden con el resultado del análisis por difracción de Rayos X del compuesto de interés.  
20  
25

## REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCIÓN

Para una mejor comprensión de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos de realización preferente, descritos en detalle, que deben entenderse sin carácter limitativo del alcance de la invención.  
30

### ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Para analizar los efectos terapéuticos de los derivados del ácido glicirretínico de la presente invención, la citotoxicidad de los compuestos sintetizados fue evaluada en células Hela a través ensayos de viabilidad celular. Para ello se realizaron ensayos MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfonatofenil)-2H-tetrazolio), técnica comúnmente utilizada  
35

para evaluar la actividad antitumoral de compuestos químicos. Se utilizaron placas de 96 pocillos en las que se cultivaron las células con una densidad de 1500 células por pocillo durante 24 horas a 37 °C y con un 5 % de CO<sub>2</sub>. A continuación, las placas fueron tratadas con los compuestos derivados del ácido glicirretínico de fórmula (I), (II), (III) y (IV) disueltos en DMSO en concentraciones de 1, 2, 5, 10, 20, 50, 70, 90 y 100 mM durante 72 horas. Se hicieron triplicados de cada concentración y de los controles, en los que se añadió una cantidad de DMSO equivalente a la utilizada en las células a las que se añadieron los compuestos. Después de 72 horas de incubación, el medio de cultivo fue sustituido por 100 µL PBS, y se añadieron 20 µL de MTS a cada pocillo. Tras 1 hora de incubación a 37 °C, se midió la absorbancia a 490 nm. Los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon a partir de los datos obtenidos utilizando el programa GraphPad Prism (8.2.1). En los siguientes ejemplos, se indican los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos obtenidos según se describe en cada uno ellos y que mostraron actividad significativa.

## 15 EJEMPLO 1

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (VII) a partir del compuesto ácido glicirretínico de fórmula (0) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y la arilsulfonilhidrazida de fórmula Ar<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NHNH<sub>2</sub> donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo. Las reacciones principales de este método se representan en la figura 3. El método comprendía las siguientes etapas:

- a) El ácido glicirretínico de fórmula (0) (6.4 mMol, 3 g) se disolvió en 60 mL de acetona y se añadieron 3,5 gramos de carbonato de potasio (25,6 mMol, 4 equiv) y 3,6 g de yoduro de metilo (25,6 mmol, 4 equiv). La suspensión resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 3 donde se obtuvo el compuesto de fórmula (V) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicene-2-carboxilato de metilo.
- b) El disolvente se eliminó por destilación a vacío y se añadieron cloroformo (50 mL) y H<sub>2</sub>O (50 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío obteniéndose el compuesto de fórmula (V) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aS,12bR,14bR)-10-hidroxi-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicene-2-carboxilato de metilo que fue utilizado en la siguiente etapa sin ninguna otra purificación.

c) El compuesto de fórmula (V) obtenido en la etapa b) (3,05g) se disolvió en diclorometano anhídro (60 mL) y se añadieron 2,8 g de PCC (9,4 mMol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. En esta etapa se promocionó la reacción que se representa en

5 la Figura 3 donde se obtuvo el compuesto de fórmula (VI) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR, 14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametill-10,13-dioxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12, 12a,12b,13,14b-icosahidropicene-2-carboxilato de metilo.

d) La mezcla proveniente de la etapa c) se vertió sobre 50 mL de H<sub>2</sub>O. Se añadieron 40 mL 10 de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 30 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron sucesivamente con 40 mL de H<sub>2</sub>O, 40 mL de disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio y 40 mL de H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío obteniéndose el compuesto de fórmula (VI) 15 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametill-10,13-dioxo-1,2,3, 4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicene-2-carboxilato de metilo que fue utilizado en la siguiente etapa sin ninguna otra purificación.

e) El compuesto de fórmula (VI) (2g, 4.1 mMol) se disolvió en el volumen mínimo de 20 diclorometano y se añadieron *p*-toluensulfonilhidrazida (818 mg, 1,1 eq), MeOH (10 ml) y cuatro gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente.

En esta etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 3 donde se obtuvo el 25 compuesto de fórmula (VII) (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametill-13-oxo-10-(2-tosilhidrazinoilideno)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a, 12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de metilo.

f) El disolvente se eliminó por destilación a vacío y se añadieron 10 mL de agua y 10 mL de 30 diclorometano. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo, en proporciones (3:1), como eluyente, obteniéndose 2.3 g (90 %) 35 del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametill-13-

oxo-10-(2-tosilhidrazinoilideno)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropiceno-2-carboxilato de metilo (**VII**).

Datos espectroscópicos:

- 5    $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.84 (d,  $J=8.2$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.1$ , 2H), 5.71 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.83 – 2.66 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 1.74 (m, 7H), 1.70 – 1.51 (m, 3H), 1.48 – 1.26 (m, 10H), 1.18 – 1.03 (m, 15H), 0.93 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.9 (C=O), 177.0 (C=O), 170.0 (C=N), 143.7 (C), 135.6 (C), 129.3 (2 CH), 128.5 (C), 128.3 (3 CH), 61.0 (CH), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH), 48.5 (CH), 45.3 (C),  
10 44.1 (C), 43.4 (C), 41.9 (C), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (C), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).  
HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S]: 651.3826, found: 651.3826.

## 15   EJEMPLO 2

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**I**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 4-bromoisoquinilina. El método comprendía las siguientes etapas:

- 20   g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 4-bromoisoquinolina (62 mg, 0,3 mmol), tert-butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (XPhos) (28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10  $\mu\text{L}$ ) y  
25 1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 4 donde se obtuvo el compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(isoquinolin-4-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

- 30   h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo, en proporciones (2:1), como eluyente, obteniéndose 60 mg (rendimiento 67 %) del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,

12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(isoquinolin-4-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,  
7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).  
Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo, 2: 1) = 0,3.

5      Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.97 (dd, J=20.5, 8.2, 2H), 7.71 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 1H),  
6.97 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.32 (dt, J=17.9, 6.7, 1H), 2.20 – 1.81  
(m, 7H), 1.80 – 1.57 (m, 7H), 1.31 – 1.20 (m, 13H), 1.18– 1.10 (m, 6H), 0.99– 0.73 (m, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.1 (C=O), 177.1 (C=O), 169.9 (C), 147.8 (C), 145.8 (C), 136.9

10     (C), 136.6 (C), 136.1 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 126.8  
(CH), 126.2 (CH), 120.3 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 48.5 (CH), 45.3 (C) 44.2 (C), 43.4 (C), 42.3 (CH<sub>2</sub>),  
41.3 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH), 36.3 (C), 34.2 (CH), 32.0 (C), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7  
(CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 18.3  
(CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>).

15     HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>3</sub>]: 594.3942, found: 594.3947.

IC50 frente a células HeLa: 3.3 μM.

EJEMPLO 3

20

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**I**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 8-bromoquinolina. El método comprendía las siguientes etapas:

25     g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazone (**VII**)  
(74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 8-bromoquinolina (62 mg, 0,3 mmol), tert-  
butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos)  
(28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10 μL) y  
1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14  
30 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la  
reacción que se representa en la Figura 5 donde se obtuvo el compuesto  
(2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(quinolin-  
8-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de  
metilo de fórmula (**I**).

35

h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo, en proporciones (4:1), como eluyente, obteniéndose 44 mg (rendimiento 49 %) del compuesto (2S,4aS,6aS, 5 6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(quinolin-8-il)-1,2,3,4, 4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (I).

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo, 4: 1) = 0,2.

10 Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.93 (dd, J=4.2, 1.8, 1H), 8.09 (dd, J=8.3, 1.9, 1H), 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.2, 4.1, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.40 (dd, J=6.4, 1.9, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.25 (dd, J=17.7, 6.4, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.18 – 1.72 (m, 8H), 1.70 – 1.52 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.38 (m, 5H), 1.25 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (m, 6H), 0.83 (s, 3H).  
 15 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.3 (C=O), 177.1 (C=O), 169.5 (C), 149.8 (CH), 148.3 (C), 142.5 (C), 142.2 (C), 136.0 (CH), 131.7 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (C), 126.8 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 120.5 (CH), 60.8 (CH), 52.4 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 48.5 (CH), 45.26 (C), 44.2 (C), 43.4 (C) 42.2 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (C), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (C), 32.2 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (2 CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 22.12 (CH<sub>3</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>).  
 20 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>3</sub>]: 594.3942, found: 594.3948.

IC50 frente a células HeLa: 4.9 μM.

EJEMPLO 4

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**I**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático 5 Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 1-bromo-2-(metoximetil)benceno. El método comprendía las siguientes etapas:

g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 1-bromo-2-(metoximetil)benceno (60 mg, 10 0,3 mmol), tert-butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (XPhos) (28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10 µL) y 1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 6 donde se obtuvo el compuesto 15 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-(metoximetil)fenil)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión 20 reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo, en proporciones (5:1), como eluyente, obteniéndose 57 mg (rendimiento 65 %) del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS, 12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-(metoximetil)fenil)-1,2,3,4,4a,5,6, 6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**). 25 Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo, 5:1) = 0,3.

## Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.47 (dd, J=7.7, 1.4, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (td, J=7.4, 1.5, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 1.6, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.31 (d, J=6.2, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30 – 3.12 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.17 – 1.48 (m, 11H), 1.44 – 1.23 (m, 11H), 1.17 (m, 7H), 1.10 – 0.96 (m, 4H), 0.82 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.1 (C=O), 177.0 (C=O), 169.7 (C), 142.7 (C), 141.0 (C), 137.6 (C), 131.3 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 72.6 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>3</sub>), 58.4 (CH), 52.63 (CH<sub>3</sub>), 51.90 (CH), 48.5 (CH), 45.2 (C), 44.2 (C), 43.4 (C), 32.2 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (2xCH<sub>2</sub>), 36.2 (C), 32.2 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (2xCH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>4</sub>]: 587.4095, found: 587.4082.

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 41.4 μM.

## 5 EJEMPLO 5

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**I**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 2,6-dibromopiridina. El método comprendía las siguientes etapas:

10 g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 2,6-dibromopiridina (71 mg, 0,3 mmol), tert-butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (XPhos) (28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10 μL) y  
15 1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 7 donde se obtuvo el compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,  
8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(6-bromopiridin-2-il)-1,2,3,  
4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de  
20 fórmula (**I**).

25 h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo, en proporciones (5:1), como eluyente, obteniéndose 39 mg (rendimiento 42 %) del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,  
14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(6-bromopiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,  
8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo, 5:1) = 0,2.

30 Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.44 (td, J=7.7, 7.3, 3.6, 1H), 7.30 (d, J=7.9, 1H), 7.15 (d, J=7.5, 1H), 5.77 – 5.59 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.26 (dd, J=18.1, 6.4, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.17 – 1.93 (m, 4H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.42 (m, 4H), 1.41 – 1.02 (m, 25H), 0.82 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.0 (C=O), 177.1 (C=O), 169.8 (C), 163.6 (C), 144.3 (C), 140.2 (C), 138.2 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 125.5 (CH), 123.1 (CH), 60.9 (CH), 53.17 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 48.5 (CH), 45.2 (C), 44.2 (C), 43.4 (C), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (C),

36.1 (C), 32.1 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (2 CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>BrNO<sub>3</sub>]: 622.2890, found: 622.2899.

5 IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 2.3 μM.

### EJEMPLO 6

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**I**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 2-bromo-3-metoxipiridina. El método comprendía las siguientes etapas:

g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazone (**VII**) (74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 2-bromo-3-metoxipiridina (56 mg, 0,3 mmol), 15 tert-butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) (28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10 μL) y 1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 8 donde se obtuvo el compuesto 20 (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo, en proporciones (5:1), como eluyente, obteniéndose 43 mg (rendimiento 50 %) del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

30 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo, 1: 1) = 0,4.

Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.17 (dd, J=4.1, 2.0, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.39 (dd, J=6.5, 1.9, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (dd, J=17.6, 6.5, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.16 – 1.77 (m, 6H), 1.77 – 1.42 (m, 5H), 1.41 – 1.23 (m, 10H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (s, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.83 (s, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.2 (C=O), 177.1 (C=O), 169.6 (C), 154.5 (C), 152.1 (C), 141.0 (C), 140.0 (CH), 128.9 (CH), 125.5 (CH), 122.3 (CH), 117.9 (CH), 60.7 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 52.9 (CH), 51.9 (CH), 48.6 (CH), 45.3 (C), 44.2 (C), 43.4 (2C), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (C), 32.2 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (2CH<sub>2</sub>), 5 23.5 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 16.2 (CH<sub>3</sub>).  
 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>37</sub>H<sub>52</sub>NO<sub>4</sub>]: 574.3898, found: 574.3891.

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 10.3 μM.

## 10 EJEMPLO 7

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**If**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 2-amino-3-bromopiridina. El método comprendía las siguientes etapas:

15 g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 2-amino-3-bromopiridina (51 mg, 0,3 mmol), tert-butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triasopropilbifenilo (XPhos) (28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10 μL) y  
 20 1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 9 donde se obtuvo el compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-aminopiridin-3-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-25 carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla en gradiente de diclorometano puro a diclorometano: metanol (98: 30 2), como eluyente, obteniéndose 42 mg (rendimiento 50 %) del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(2-aminopiridin-3-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, diclorometano: metanol, 98: 2) = 0,2.

35

Datos espectroscópicos:

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.92 (d, J=5.0, 1H), 7.16 (dd, J=7.3, 1.7, 1H), 6.59 (dd, J=7.3, 5.0, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.48 (d, J=6.1, 1H), 4.74 (bs, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.23 (dd, J=17.9, 6.4, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.17 – 1.50 (m, 8H), 1.45 – 1.11 (m, 18H), 1.09 – 0.90 (m, 7H), 0.82 (s, 4H).
- 5      <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.9 (C=O), 177.0 (C=O), 169.8 (C), 128.7 (C), 141.1 (C), 128.7 (2CH), 127.1 (2CH), 122.3 (C), 113.0 (CH), 60.8 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 48.5 (2CH), 45.2 (C), 44.2 (C), 43.4 (C), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (C), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (C), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (C), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (2CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>).
- 10     HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 559.3894, found: 559.3902.

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 12.0 μM.

#### EJEMPLO 8

- 15     En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**I**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un compuesto aromático Ar<sup>1</sup>X donde Ar<sup>1</sup>-X es 2-bromo-3-cianopiridina. El método comprendía las siguientes etapas:
- 20     g.1) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (74 mg, 0,15 mmol), el compuesto aromático 2-bromo-3-cianopiridina (54 mg, 0,3 mmol), tert-butóxido de litio (64 mg, 0,8 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) (28 mg, 0,06 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 0,05 mmol), H<sub>2</sub>O (10 μL) y 1,4-dioxano (1,2 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 25     14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 10 donde se obtuvo el compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(3-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).
- 30     h.1) La mezcla se filtró a través de una capa fina de celita. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo en proporciones (3: 1), como eluyente, obteniéndose 39 mg (rendimiento 46 %) del compuesto (2S,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bR)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-heptametil-13-oxo-10-(3-cianopiridin-2-il)-1,2,3,4,4a,5,

6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropiceno-2-carboxilato de metilo de fórmula (**I**).

Rf (SiO<sub>2</sub>, hexano: acetato de etilo, 3: 1) = 0,1.

5 Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.73 (dd, J=4.9, 1.8, 1H), 7.96 (dd, J=7.9, 1.9, 1H), 7.75 – 7.56 (m, 1H), 5.83 – 5.55 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.34 (dd, J=18.2, 6.3, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.19 – 1.76 (m, 7H), 1.79 – 1.52 (m, 14H), 1.45 – 1.08 (m, 11H), 0.93 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.9 (C=O), 177.1 (C=O), 169.8 (C), 165.3 (C), 151.0 (CH), 145.9 (C), 130.1 (C), 128.8 (CH), 117.9 (C), 111.1 (C), 60.7 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 51.9 (CH), 48.5 (CH), 45.2 (C), 44.2 (C), 43.4 (C), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (C), 37.9 (CH), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH), 36.2 (C), 34.2 (CH), 32.0 (C), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (2CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>37</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 569.3738, found: 569.3744.

15

IC50 frente a células HeLa: 14.7 μM.

EJEMPLO 9

20 En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**II**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 3-bromofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

25 g.2) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazone (**VII**) (148 mg, 0,3 mmol), el alquino terminal 3-bromofenilacetileno (161 mg, 0,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (2,4 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 11 donde se obtuvo el compuesto  
30 (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(3-bromofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).

35 h.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se

secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (5: 1: 0,5), como eluyente, obteniéndose 104 mg (rendimiento 51%) del compuesto (3S,4aR,6aR, 5 6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(3-bromofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1, 4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 0,5) = 0,3.

10      **Datos espectroscópicos:**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.0, 1H), 7.53 (d, J=7.4, 1H), 7.36 (t, J=7.9, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.91 – 1.54 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 1.76 (m, 7H), 1.75 – 1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.51 – 1.40 (m, 1H), 1.44 – 1.33 (m, 1H), 1.33 (s, 4H), 1.32 – 1.03 (m, 11H), 1.08 – 0.97 (m, 1H), 1.02 – 0.85 (m, 1H), 15 0.83 (s, 4H), 0.89 – 0.74 (m, 1H), 0.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.5 (C=O), 177.4 (C=O), 170.1 (C), 153.7 (C), 139.1 (CH), 133.9 (C), 132.2 (CH), 131.0 (CH), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 126.1 (CH), 123.3 (C), 106.5 (C), 62.1 (CH), 52.7 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (C), 43.9 (C), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (C), 38.32 (2CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (C), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (2CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>). 20

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 675.3156, found: 675.3159.

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 46.8 μM.

25      **EJEMPLO 10**

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (VII) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 2-fluorofenilo. El método comprendía las siguientes 30 etapas:

g.2) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (VII) (148 mg, 0,3 mmol), el alquino terminal 2-fluorofenilacetileno (108 mg, 0,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (2,4 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 35 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promoción la reacción que se representa en la Figura 12 donde se obtuvo el compuesto

(3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(2-fluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

- 5 h.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (5: 1: 0,5), como eluyente, obteniéndose 101 mg (rendimiento 55 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(2-fluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).
- 10 15 Rf ( $\text{SiO}_2$ , Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 1) = 0,4.

Datos espectroscópicos:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 8.55 (td,  $J=7.6, 2.0, 1\text{H}$ ), 7.44 – 7.25 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.96 – 2.69 (m, 2H), 2.54– 2.38 (m, 1H), 2.24 – 1.76 (m, 7H), 1.75 – 1.54 (m, 3H), 1.51 – 0.96 (m, 22H), 0.90 – 0.74 (m, 4H), 0.42 (s, 3H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  200.5 (C=O), 177.4 (C=O), 170.1 (C), 161.5 (C, d,  $J=250.6$ ), 148.6 (C, d,  $J=4.1$ ), 142.5 (CH, d,  $J=11.5$ ), 130.5 (CH, d,  $J=8.7$ ), 129.9 (CH, d,  $J=3.1$ ), 128.9 (CH), 125.0 (CH, d,  $J=3.5$ ), 120.1 (CH, d,  $J=12.6$ ), 116.6 (CH), 116.4 (d,  $J=21.8$ ), 107.0 (C), 62.1 (CH), 53.3 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 48.9 ( $\text{CH}_3$ ), 45.9 (C), 44.5 (C), 43.9 (C), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.9 (C), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 (C), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 (C), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 (2 $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.9 ( $\text{CH}_3$ ).  
HRMS (ESI): calcd. for  $\text{M}+\text{H}$  [ $\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{FN}_2\text{O}_3$ ]: 615.3956, found: 615.3963.

IC50 frente a células HeLa: 25.7  $\mu\text{M}$ .

30

### EJEMPLO 11

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (VII) donde  $\text{R}^1$  es el grupo metilo y donde  $\text{Ar}^2$  es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula  $\text{R}^2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  donde  $\text{R}^2$  es el grupo 4-fluorofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

- g.2) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (148 mg, 0,3 mmol), el alquino terminal 4-fluorofenilacetileno (108 mg, 0,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 mg, 0.60 mmol) y 1,4-dioxano (2,4 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 13 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-fluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).
- h.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (5: 1: 0,5), como eluyente, obteniéndose 83 mg (rendimiento 45 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-fluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).
- Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 0,5) = 0,2.

Datos espectroscópicos:

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8.13 – 7.96 (m, 2H), 7.25 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.90 – 2.69 (m, 2H), 2.52– 2.35 (td, J=14, 1H), 2.24 – 1.77 (m, 8H), 1.75 – 1.55 (m, 3H), 1.53 – 1.11 (m, 20H), 1.10 – 0.92 (m, 2H), 0.92 – 0.74 (m, 6H).
- <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.5 (C=O), 177.3 (C=O), 170.1 (C), 165.2 (C), 163.5 (C, d, J=248.1), 154.1 (C), 137.2 (CH), 129.4 (2CH, d, J=8.2), 128.9 (CH, d, J=6.8), 116.26 (2 CH, d, J=21.7), 106.3 (C), 62.1 (CH), 53.2 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (C), 43.9 (C), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (C), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (2C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.65 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (2 CH<sub>2</sub>), 24.5 (2CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 615.3956, found: 615.3959.

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 21.4 μM

EJEMPLO 12

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**II**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 3,4-difluorofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

g.2) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazona (**VII**) (148 mg, 0,3 mmol), el alquino terminal 3,4-difluorofenilacetileno (124 mg, 0,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 mg, 0,60 mmol) y 1,4-dioxano (2,4 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 14 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(3,4-difluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).

h.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía utilizándose una mezcla de hexano y acetato de etilo en proporciones (8: 1) como eluyente, obteniéndose 99 mg (rendimiento 52 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(3,4-difluorofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo, 5: 1) = 0,4.

Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 1H), 7.28 (dt, J=10.1, 8.4, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.92 – 2.68 (m, 2H), 2.44 (td, J=14.2, 3.7, 1H), 2.26 – 1.75 (m, 9H), 1.74– 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.04 (m, 20H), 0.95 – 0.72 (m, 7H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.4 (C=O), 177.4 (C=O), 170.1 (C), 153.1 (C), 152.8 (C), 149.5 (C), 138.5 (CH), 128.9 (CH), 124.0 (CH), 118.3 (CH, d, J=16.4), 116.5 (CH, d, J=17.7), 106.7 (C), 62.1 (CH), 53.3 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (2C), 43.9 (C), 41.7 (CH<sub>2</sub>),

41.0 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (2C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (2CH<sub>2</sub>), 24.5 (2CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>).  
 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 633.3862, found: 633.3840.

5 IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 14.4 μM.

### EJEMPLO 13

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto 10 de fórmula (VII) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 2-tiofenil. El método comprendía las siguientes etapas:

g.2) En un tubo de reacción se mezclaron el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazone (VII) 15 (148 mg, 0,3 mmol), el alquino terminal 2-tiofenilacetileno (97 mg, 0,9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 mg, 0.60 mmol) y 1,4-dioxano (2,4 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 110 °C durante 14 horas y se dejó alcanzar temperatura ambiente. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 15 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(2-tiofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-20 14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

h.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se 25 extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (5: 1: 0.5) como eluyente, obteniéndose 108 mg (rendimiento 60 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(2-tiofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 0.5) = 0,3.

35 Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 7.68 (dd, *J*=3.6, 1.2, 1H), 7.40 (dd, *J*=5.0, 1.2, 1H), 7.14 (dd, *J*=5.1, 3.6, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.84 (dt, *J*=13.4, 3.4, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.42 (td, *J*=14.2, 3.8, 1H), 2.23 – 1.74 (m, 9H), 1.76 – 1.53 (m, 3H), 1.52 – 1.39 (m, 4H), 1.39 – 1.28 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.14 (d, *J*=3.0, 6H), 1.09 – 0.96 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.43 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.5 (C=O), 177.4 (C=O), 170.1 (C), 149.8 (C), 135.0 (CH), 134.8 (C), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 106.7 (C), 62.1 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH), 52.1 (CH), 48.9 (CH), 45.9 (CH), 44.5 (C), 43.9 (2C), 41.6 (C), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 39.1 (C), 38.3 (2CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]: 603.3615, found: 603.3618.

#### EJEMPLO 14

- 15 En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**II**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 4-cianofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:
- 20 g.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. En este ejemplo se utilizaron (114 mg, 0.9 mmol) del alquino terminal 4-cianofenilacetileno. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 16 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-cianofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).
- 25 h.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. La purificación cromatográfica se realizó utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo, diclorometano en proporciones (5: 1: 0.5) como eluyente, obteniéndose 83 mg (rendimiento 45 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-cianofenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).
- Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano 5: 1: 1) = 0,2.
- 35 Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8.27 – 8.07 (m, 2H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.86 (dt, *J*=13.4, 3.5, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 1H), 2.25 – 1.76 (m, 7H), 1.74 – 1.09 (m, 22H), 1.08 – 0.97 (m, 1H), 0.90 – 0.75 (m, 6H), 0.42 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.41 (C=O), 177.3 (C=O), 170.2 (C), 153.4 (C), 141.2 (CH), 136.0 (C), 133.2 (2CH), 128.9 (CH), 128.0 (2CH), 119.2 (C), 112.7 (C), 107.0 (C), 62.1 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH), 52.1 (CH), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (2C), 43.9 (C), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (2CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]: 642.4003, found: 642.4010.

10

La estructura tridimensional de este compuesto de fórmula (II) se resolvió mediante difracción de rayos x y se muestra en la Figura 30.

### EJEMPLO 15

15

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (VII) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 4-(metoxycarbonil)fenil. El método comprendía las siguientes etapas:

20

g.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. En este ejemplo se utilizaron (144 mg, 0.9 mmol) del alquino terminal 4-(metoxycarbonil)fenilacetileno. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 17 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-metoxicarbonilfenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

25

h.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. La purificación cromatográfica se realizó utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo, diclorometano en proporciones (5: 0.5: 1) como eluyente, obteniéndose 78 mg (rendimiento 40 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-metoxicarbonilfenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano 5: 0.5: 1) = 0,1.

35

Datos espectroscópicos:

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8.12 (s, 4H), 7.18 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.86 (dt, *J*=13.3, 3.4, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 2.25 – 1.76 (m, 8H), 1.74 – 1.50 (m, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.40 – 1.31 (m, 5H), 1.24 – 1.14 (m, 9H), 1.09 – 0.92 (m, 1H), 0.89 – 0.80 (m, 6H), 0.43 (s, 3H).

- 5      <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.4 (C=O), 177.3 (C=O), 170.1 (C), 167.0 (C=O), 154.2 (C), 140.1 (CH), 136.0 (C), 130.8 (C), 130.5 (2CH), 128.9 (C), 127.4 (2CH), 106.6 (C), 62.1 (CH<sub>3</sub>), 53.3 (CH), 52.6 (CH), 52.1 (CH), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (C), 43.9 (C), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (2CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>).
- 10     HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]: 655.4105, found: 655.4113.

### EJEMPLO 16

15     En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**II**) a partir del compuesto de fórmula (**VII**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde Ar<sup>2</sup> es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula R<sup>2</sup>-C≡C-H donde R<sup>2</sup> es el grupo 2-piridinil. El método comprendía las siguientes etapas:

20     g.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. En este ejemplo se utilizaron (93 mg, 0.9 mmol) del alquino terminal 2-piridinilacetileno. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 18 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(piridin-2-il)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).

25     h.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. La purificación cromatográfica se realizó utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (3: 1: 2) como eluyente, obteniéndose 112 mg (rendimiento 63 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(piridin-2-il)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (**II**).

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano 3: 1: 2) = 0,2.

Datos espectroscópicos:

35     <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 8.69 – 8.56 (m, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 7.84 (td, *J*=7.7, 1.8, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.85 (dt, *J*=13.3, 3.4, 1H),

2.75 (s, 1H), 2.46 (td,  $J=14.1, 3.6, 1\text{H}$ ), 2.29 – 1.78 (m, 7H), 1.74 – 1.53 (m, 3H), 1.53 – 1.29 (m, 10H), 1.28 – 1.08 (m, 12H), 0.81 (d,  $J=2.0, 4\text{H}$ ), 0.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  200.3 (C=O), 177.3 (C=O), 170.0 (C), 155.8 (C), 150.7 (CH),

142.3 (CH), 137.3 (CH), 128.9 (CH), 124.0 (CH), 122.3 (CH), 106.0 (C), 62.1 (CH), 53.2 (CH),

5 53.2 (C), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (2C), 43.9 (C), 41.6 (C), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ),

38.3 (2 $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 (C), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ),

24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ).

### EJEMPLO 17

10

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (II) a partir del compuesto de fórmula (VII) donde  $\text{R}^1$  es el grupo metilo y donde  $\text{Ar}^2$  es 4-tolilo y un alquino terminal de fórmula  $\text{R}^2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  donde  $\text{R}^2$  es el grupo 4-(trifluorometil)fenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

15

g.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. En este ejemplo se utilizaron (153 mg, 0.9 mmol) del alquino terminal 4-(trifluorometil)fenilacetileno. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 19 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(4-(trifluorometil)fenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-20 heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

h.2) Esta etapa es similar a la descrita en ejemplo 9. La purificación cromatográfica se realizó utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo, diclorometano en proporciones (8: 1: 1) como eluyente, obteniéndose 107 mg (rendimiento 55 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,6bS,8aS,11S,12aR,14aR,14bS)-5'-(trifluorometil)fenil)-4,4,6a,6b,8a,11,14b-heptametil-14-oxo-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-2H-spiro[piceno-3,3'-pirazol]-11-carboxilato de metilo de fórmula (II).

Rf ( $\text{SiO}_2$ , Hexano: Acetato de etilo: diclorometano 8: 1: 1) = 0,2.

30

Datos espectroscópicos:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 8.18 (d,  $J=8.1, 2\text{H}$ ), 7.73 (d,  $J=8.2, 2\text{H}$ ), 7.18 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.86 (dt,  $J=13.4, 3.4, 1\text{H}$ ), 2.76 (s, 1H), 2.46 (td,  $J=14.2, 3.8, 1\text{H}$ ), 2.26 – 2.04 (m, 3H), 2.07 – 1.76 (m, 4H), 1.76 – 1.49 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.41 – 1.26 (m, 6H), 1.27 – 1.07 (m, 10H), 1.09 – 0.95 (m, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 5H), 0.43 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 200.5 (C=O), 177.4 (C=O), 170.2 (C), 153.8 (C), 140.1 (CH), 135.3 (C), 130.6 (CF<sub>3</sub>), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 126.3 (2CH), 126.2 (CH), 106.1 (C), 62.1 (CH), 53.3 (C), 53.3 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 48.9 (CH), 45.9 (C), 44.5 (C), 43.9 (C), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (C), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (C), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 5 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 665.3925, found: 665.3933.

### EJEMPLO 18

10 En este ejemplo se describe la síntesis de los compuestos de fórmula (**III**) y (**IV**) a partir del compuesto de fórmula (**II**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde R<sup>2</sup> es el grupo 3-bromofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (**II**) (101 mg, 0,15 mmol) en 15 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 20 donde se obtuvieron los compuestos (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(3-bromofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-20 heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**) y el compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(3-bromofenyl)-1H-pirazol-5-il)etil)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxylato de metilo de fórmula (**IV**).

j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante resultó ser una mezcla de los compuestos (**III**) y (**IV**). Los compuestos (**III**) y (**IV**) se separaron por cromatografía flash en gel de sílice, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en gradiente de (5: 1: 0.5 a 2: 1: 1), obteniéndose 40 mg (rendimiento 40 %) del compuesto (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(3-bromofenil)-4,6a,8a,8b,11,30 11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**) y 29 mg 35 11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).

(rendimiento 29 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-il)etil)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocisiseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).

5

Datos físicos del compuesto (**III**):

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 0,5) = 0,5.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, J=7.7, 1H), 7.35 (d, J=8.8, 1H), 7.21 (t, J=7.8, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.91 – 2.68 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.16 – 1.56 (m, 15H), 1.52 – 1.10 (m, 18H), 1.09 – 0.96 (m, 1H), 0.94 – 0.73 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.5 (C=O), 177.0 (C=O), 189.0 (C), 147.0 (C), 146.1 (C), 136.5 (C), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 124.0 (CH), 122.8 (C), 101.9 (CH), 67.4 (C), 59.9 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH), 52.0 (CH), 48.5 (CH), 45.5 (CH<sub>3</sub>), 44.2 (C), 43.7 (C), 42.7 (C), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 32.1 (C), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 675.3156, found: 675.3162.

Datos físicos del compuesto (**IV**):

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 0,5) = 0,1.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, J=7.8, 1H), 7.40 (d, J=7.8, 2H), 7.22 (d, J=7.9, 1H), 7.22 (d, J=7.9, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.82 – 2.69 (m, 3H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.19 – 1.94 (m, 4H), 1.82 (d, J=33.3, 7H), 1.45 – 1.21 (m, 14H), 1.21 – 1.08 (m, 6H), 0.92 – 0.74 (m, 5H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.6 (C=O), 177.1 (C=O), 170.4 (C), 147.1 (C), 146.5 (C), 135.5 (C), 130.5 (2CH), 128.7 (CH), 128.6 (2CH), 124.2 (CH), 122.9 (C), 114.3 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH), 52.0 (CH), 48.4 (CH), 45.3 (C), 44.2 (C), 43.8 (C), 43.7 (C), 43.1 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: 675.3156, found: 675.3163.

30

IC50 del compuesto (**IV**) frente a células HeLa: 10.4 μM.

EJEMPLO 19

En este ejemplo se describe la síntesis de los compuestos de fórmula (**III**) y (**IV**) a partir del compuesto de fórmula (**II**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde R<sup>2</sup> es el grupo 4-cianofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

- 5 i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (**II**) (93 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 21 donde se obtuvieron el compuesto  
 10 (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(4-cianofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**) y el compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)etil)-3,7,10a,10b,  
 15 12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).  
 j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El residuo resultante resultó ser una mezcla de los compuestos (**III**) y (**IV**). Los compuestos (**III**) y (**IV**) se separaron por cromatografía utilizándose como eluyente una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (3: 1: 1), obteniéndose 33 mg (rendimiento 35 %) del compuesto (2bR,4S,  
 20 6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(4-cianofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**) y 23 mg (rendimiento 25 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il)etil)-3,7,10a,10b,  
 25 12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).  
 30

Datos físicos del compuesto (**III**):

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 3: 1: 1) = 0,4.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.93 – 7.79 (m, 2H), 7.68 – 7.53 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.70 (s,

35 1H), 3.68 (s, 3H), 2.91 – 2.63 (m, 3H), 2.40– 2.25 (m, 1H), 2.17 – 1.62 (m, 17H), 1.54 – 0.92 (m, 17H), 0.89 – 0.74 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.4 (C=O), 177.0 (C=O), 169.0 (CN), 146.5 (C), 138.7 (C), 132.4 (2 CH), 128.9 (CH), 125.7 (2 CH), 119.5 (CH), 110.1 (C), 102.5 (CH), 67.7 (C), 60.5 (C), 59.9 (CH<sub>3</sub>), 52.3 (CH), 51.9 (CH), 48.4 (CH), 45.4 (C), 44.1 (C), 43.6 (C), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (C), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (C), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 5 26.5 (2 CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>).  
 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]: 622.4003, found: 622.4011.

Datos físicos del compuesto (**IV**):

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 3: 1: 1) = 0,25

10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.87 (d, J=8.2, 2H), 7.65 (d, J=8.4, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.88 – 2.66 (m, 2H), 2.63 – 2.38 (m, 1H), 2.19 – 1.95 (m, 4H), 1.93 – 1.64 (m, 6H), 1.46 – 1.07 (m, 21H), 0.88 – 0.72 (m, 6H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.6 (C=O), 177.0 (C=O), 170.7 (C), 147.1 (C), 132.6 (2 CH), 128.5 (CH), 126.0 (2 CH), 119.3 (C), 114.3 (CH<sub>2</sub>), 111.0 (C), 101.6 (CH), 59.7 (CH<sub>3</sub>), 53.3 15 (CH), 52.0 (CH), 48.6 (CH), 45.3 (C), 44.1 (C), 43.8 (2C), 43.1 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (C), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (C), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (C), 28.38 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>).  
 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]: 622.4003, found: 622.4011.

20 EJEMPLO 20

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**III**) a partir del compuesto de fórmula (**II**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde R<sup>2</sup> es el grupo tiofen-2-il. El método comprendía las siguientes etapas:

25 i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (**II**) (90 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 22 donde se obtuvo el compuesto (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(tiofen-2-il)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**).

35 j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase

acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El compuesto (**III**) se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizándose una mezcla de diclorometano y metanol, en proporciones (99:1) como eluyente, obteniéndose 47 mg (rendimiento 52 %) del compuesto (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(tiofen-2-il)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**).

10 Datos físicos:

Rf (SiO<sub>2</sub>, diclorometano: metanol, 99: 1) = 0,7.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.22 (dd, J=3.5, 1.2, 1H), 7.15 (dd, J=5.1, 1.2, 1H), 6.99 (dd, J=5.0, 3.5, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.88 – 2.63 (m, 3H), 2.39 – 2.24 2.32 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 6H), 1.93 – 1.63 (m, 11H), 1.42 – 1.31 (m, 8H), 1.30 – 1.20 (m, 3H),

15 1.11 – 1.19 (m, 6H), 1.07 – 0.94 (m, 1H), 0.81 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.5 (C=O), 177.0 (C=O), 171.3 (C), 168.9 (C), 145.9 (C), 143.9 (C), 137.9 (C), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 123.7 (CH), 122.9 (CH), 101.9 (CH), 67.2 (C), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 59.9 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH), 51.9 (CH), 48.4 (CH), 45.44 (C), 44.12 (C), 43.6 (C), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (2CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (C), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>),

20 25.8 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>37</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S]: 603.3615, found: 603.3628.

### EJEMPLO 21

25 En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**III**) a partir del compuesto de fórmula (**II**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde R<sup>2</sup> es el grupo 3-aminofenilo. El método comprendía las siguientes etapas:

i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (**II**) (91 mg, 0,15 mmol) en 30 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 23 donde se obtuvieron los compuestos (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(3-aminofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-35 1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (**III**).

j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El compuesto (III) se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (3: 1: 1), obteniéndose 23 mg (rendimiento 25 %) del compuesto (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(3-aminofenil)-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-10 criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (III).

#### Datos físicos:

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 3: 1: 1) = 0,3.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.23 – 7.03 (m, 3H), 6.65 – 6.52 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.93 – 2.53 (m, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.15 – 1.54 (m, 15H), 1.51 – 1.08 (m, 19H), 1.09 – 0.92 (m, 1H), 0.91 – 0.73 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.6 (C=O), 177.4 (C=O), 168.9 (C), 148.5 (C), 145.7 (C), 135.3 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 116.3 (CH), 114.2 (CH), 112.2 (CH), 67.1 (C), 59.83 ( $\text{CH}_3$ ), 52.4 (CH), 51.9 (CH), 48.4 (CH), 45.4 (C), 44.1 (C), 43.6 (C), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 (2 $\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 (CH), 32.0 (C), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 (C), 29.5 (C), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.43 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS (ESI): calcd. for  $M+\text{H}$  [ $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_3$ ]: 612.4160, found: 612.4166.

#### EJEMPLO 22

25

En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (IV) a partir del compuesto de fórmula (II) donde  $\text{R}^1$  es el grupo metilo y donde  $\text{R}^2$  es el grupo piridin-2-ilo. El método comprendía las siguientes etapas:

30 i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (II) (90 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 24 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-35

7-(2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)etil)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).

j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El compuesto (**IV**) se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (1: 1: 1), obteniéndose 42 mg (rendimiento 47 %) (3S,4aR, 6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-7-(2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)etil)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).

15 Datos físicos:

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 3: 1: 1) = 0,4.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.57 (d,  $J=4.8$ , 1H), 7.78 – 7.62 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.83 – 2.65 (m, 3H), 2.60 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 4H), 1.91 – 1.65 (m, 5H), 1.63 – 1.05 (m, 20H), 0.99 (d,  $J=13.3$ , 1H), 0.90 – 0.72 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.3 (C=O), 177.0 (C=O), 169.8 (C), 169.6 (C), 149.3 (CH), 147.0 (2C), 136.9 (CH), 128.6 (CH), 122.5 (CH), 120.1 (CH), 114.2 (CH<sub>2</sub>), 102.0 (CH), 59.90 (CH<sub>3</sub>), 53.0 (CH), 51.9 (CH), 50.8 (CH), 48.4 (CH<sub>3</sub>), 45.2 (C), 44.1 (C), 43.8 (C), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (C), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C), 31.9 (C), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>).

HRMS (ESI): calcd. for M+H [ $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_3$ ]: 598.4012, found: 598.4003.

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 10.0  $\mu\text{M}$ .

30 EJEMPLO 23

En este ejemplo se describe la síntesis de los compuestos de fórmula (**III**) y (**IV**) a partir del compuesto de fórmula (**II**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde R<sup>2</sup> es el grupo (4-metoxicarbonil)fenil. El método comprendía las siguientes etapas:

i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (II) (90 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 25 donde se obtuvieron el compuesto (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(4-metoxicarbonil)fenil-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (III) y (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ethyl)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocristeno-3-carboxilato de metilo de fórmula (IV).

j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de filtro y se concentró por destilación a vacío. El compuesto (III) se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizándose una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (2: 1: 1), obteniéndose 49 mg (rendimiento 50 %) del compuesto (2bR,4S,6aS,8aS,8bR,10aR,17aS,17bR)-14-(4-metoxicarbonil)fenil-4,6a,8a,8b,11,11,17a-heptametil-1-oxo-2b,3,4,5,6,6a,7,8,8a,8b,9,10,10a,11,16,17,17a,17b-octadecahidro-1H-criseno[1,2-e]pirazolo[1,5-a]azepin-4-carboxilato de metilo de fórmula (III) y 34 mg (rendimiento 35 %) del compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-7-(2-(3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1H-pirazol-5-il)ethyl)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocristeno-3-carboxilato de metilo de fórmula (IV).

#### Datos físicos del compuesto (III):

$R_f$  ( $\text{SiO}_2$ , Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 2: 1: 1) = 0,5.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.91 – 7.77 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 2.88 – 2.61 (m, 3H), 2.47 – 2.22 (m, 1H), 2.16 – 1.63 (m, 14H), 1.43 – 1.09 (m, 19H), 0.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.5 (C=O), 177.0 (C=O), 169.0 (C), 167.3 (C), 147.2 (C), 146.2 (C), 138.8 (C), 130.0 (2CH), 128.9 (CH), 128.4 (C), 125.2 (2CH), 102.4 (CH), 67.5 (2C), 59.9 (CH), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 51.9 (CH), 48.4 (CH), 45.4 (C), 44.1 (C), 43.6 (C), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ),

41.1 (2CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>3</sub>), 32.0 (C), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).  
 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]: 655.4105, found: 655.4114.

5 Datos físicos del compuesto (**IV**):

Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 2: 1: 1) = 0,2.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.11 – 7.95 (m, 2H), 7.89 – 7.75 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.66 – 2.84 (s, 2H), 2.65 – 2.31 (m, 1H), 2.21 – 1.61 (m, 10H), 1.61 – 0.88 (m, 21H), 0.73 – 0.89 (m, 6H).

10 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.6 (C=O), 177.0 (C=O), 170.4 (2C), 167.1 (C), 147.1 (C) 146.5 (CH), 137.7 (C), 130.1 (CH), 129.0 (C), 128.4 (CH), 125.5 (CH), 114.2 (CH<sub>2</sub>), 101.6 (CH), 59.7 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH), 52.2 (CH), 51.6 (CH), 48.6 (CH), 45.3 (C), 44.1 (C), 43.8 (C), 43.1 (C), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (C), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (C), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>).

15 HRMS (ESI): calcd. for M+H [C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]: 655.4105, found: 655.4114.

EJEMPLO 24

20 En este ejemplo se describe la síntesis del compuesto de fórmula (**IV**) a partir del compuesto de fórmula (**II**) donde R<sup>1</sup> es el grupo metilo y donde R<sup>2</sup> es el grupo 4-trifluorometilfenil. El método comprendía las siguientes etapas:

25 i.2) En un tubo de reacción se disolvió el compuesto de fórmula (**II**) (90 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano para alcanzar una disolución 0.05 M bajo atmósfera de nitrógeno. Sobre la disolución se añadió 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) (1 eq). El tubo de reacción se selló y la reacción se agitó a 20 °C durante 14h. En esta primera etapa se promocionó la reacción que se representa en la Figura 26 donde se obtuvo el compuesto (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-7-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)etyl)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).

30 j.2) La mezcla se neutralizó con 5 mL de una disolución acuosa saturada en bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>). Se añadieron 5 mL de diclorometano y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo otras dos veces con 5 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio. La disolución se filtró a través de un papel de

filtro y se concentró por destilación a vacío. El compuesto (**IV**) se purificó por cromatografía en gel de sílice, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano, acetato de etilo y diclorometano en proporciones (5: 1: 0.5) a (2: 1: 1), obteniéndose 31 mg (rendimiento 35 %) (3S,4aR,6aR,7S,8S,10aR,10bS,12aS)-3,7,10a,10b,12a-pentametil-6-oxo-8-(prop-1-en-2-il)-  
 5 7-(4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)etil)-1,2,3,4,4a,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-hexadecahidrocriseno-3-carboxilato de metilo de fórmula (**IV**).

Datos físicos:

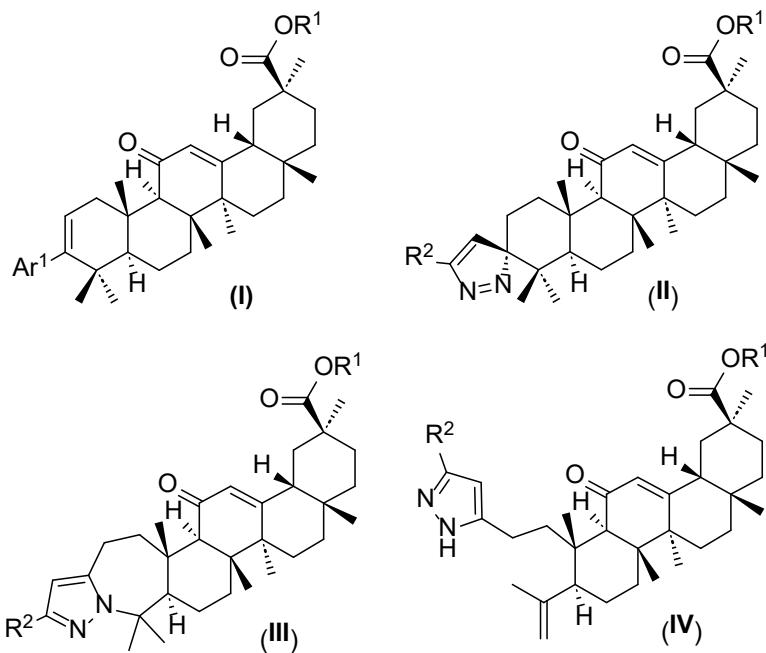
Rf (SiO<sub>2</sub>, Hexano: Acetato de etilo: diclorometano, 5: 1: 0.5) = 0,1.

10 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.96 – 7.76 (m, 2H), 7.69 – 7.48 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.90 (d, J=2.0, 1H), 4.75 (d, J=2.3, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.86 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.45 (m, 1H), 2.22 – 1.60 (m, 11H), 1.62 – 0.94 (m, 20H), 0.96 – 0.72 (m, 6H).  
 15 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.6 (C=O), 177.0 (C=O), 170.5 (C), 147.1 (C), 136.7 (C), 129.7 (C), 129.2 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.3 (C), 125.8 (3CH), 122.6 (C), 114.2 (CH<sub>2</sub>), 101.5 (CH), 59.7 (CH), 53.2 (CH), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 51.4 (CH), 48.5 (C), 45.3 (C), 43.8 (C), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (C), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (C), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>).

IC<sub>50</sub> frente a células HeLa: 4.2 μM

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto obtenible por modificación química del ácido glicirretínico, de fórmula (I), o  
 5 fórmula (II), o fórmula (III), o fórmula (IV)



donde,

10  $R^1$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alilo, propargilo, heteroarilo sustituido o no;

15  $Ar^1$  se selecciona entre un grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , alquilo lineal, alquilo ramificado,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino,  $CO_2R$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH$ -alquilo, o  
 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , alquilo lineal, alquilo ramificado,  $-NH_2$ ,  $-NH$ -alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino,  $CO_2R$ ,  $CONH_2$ ,  $CONH$ -alquilo, o  
 20 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, contenido opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,

-OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un heterociclo aromático nitrogenado de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un biciclo aromático condensado contenido dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo; y  
 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
 un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

- un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, conteniendo opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 5 un heterociclo aromático de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 10 un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 15 un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 20 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 25 un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 30 un biciclo aromático condensado contenido dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo.
2. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I) o fórmula (II), o fórmula (III), o fórmula (IV) caracterizado por que R<sup>1</sup> es metilo.
3. Una preparación farmacéutica que comprende, entre otros componentes, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualesquiera de las fórmulas (I), (II), (III) o

(IV) o una sal, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

4. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 3 para preparar un medicamento  
5 con actividad antitumoral.

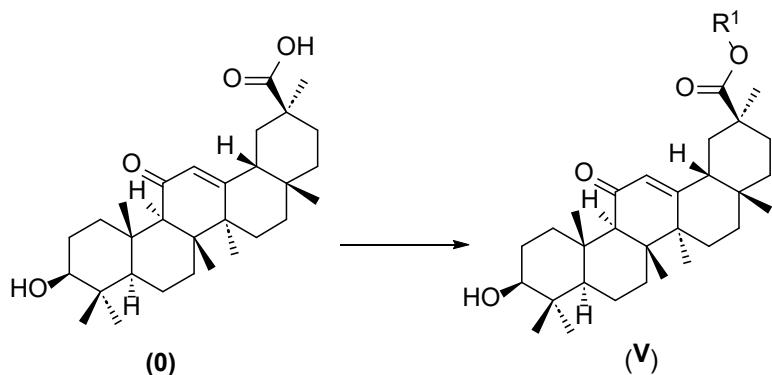
5. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 3 para preparar un medicamento  
para el tratamiento del Alzheimer.

10 6. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 3 para preparar un medicamento  
con actividad antibacteriana.

7. Uso de la preparación farmacéutica de la reivindicación 3 para preparar un medicamento  
con actividad antiviral.

15 8. Método para la preparación de derivados del ácido glicirretínico que comprende las  
siguientes etapas:

20 a) mezclar ácido glicirretínico de fórmula (0) con un alcohol o un halogenuro de alquilo con una cantidad efectiva de un ácido o una base y una cantidad efectiva de un disolvente para promocionar la siguiente reacción química de esterificación para obtener el compuesto de fórmula (V)

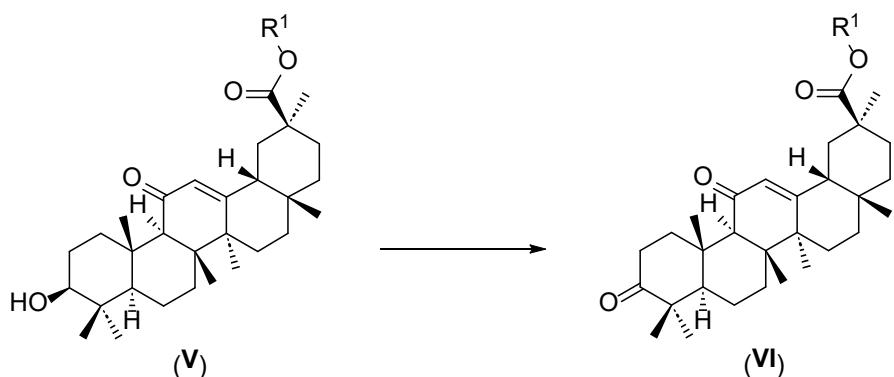


25 donde,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alilo, propargilo, heteroarilo sustituido o no;

b) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (V);

- 5 c) mezclar el compuesto de fórmula (V) separado, con una cantidad efectiva de un agente oxidante y un disolvente orgánico para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de fórmula (VI)

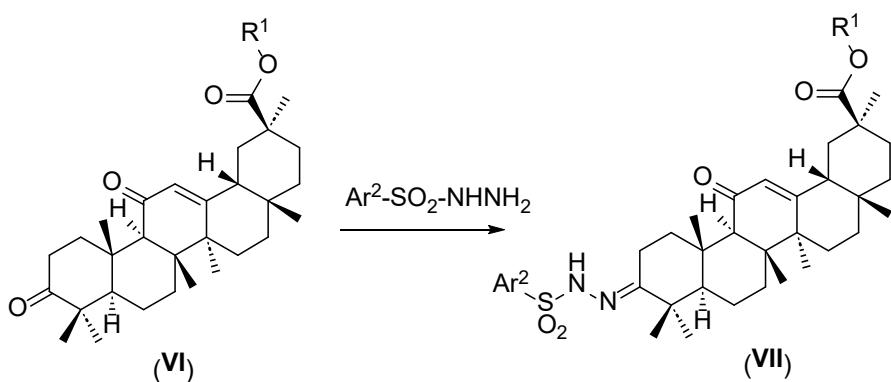


donde,

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, alilo, propargilo, heteroarilo sustituido o no:

- d) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (VI);

- e) mezclar el compuesto de fórmula (VI) separado, con un disolvente orgánico, una arilsulfonilhidrazida de fórmula  $\text{Ar}^2\text{-SO}_2\text{NNH}_2$  y un ácido, para promocionar la siguiente reacción química de condensación para obtener el compuesto de N-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII)



donde,

$R^1$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no; y

5 Ar<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o distintos, seleccionados de metilo, alquilo lineal, alquilo ramificado, O-alquilo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, o fenilo;

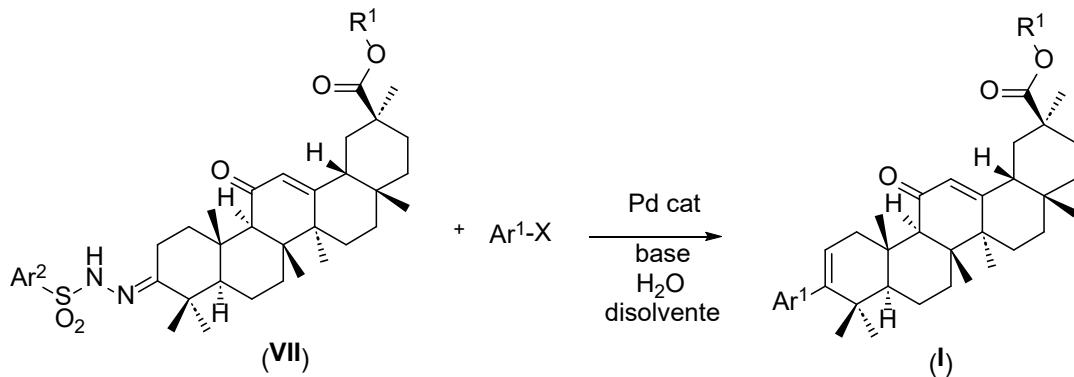
10 f) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (VII).

9. Método según la reivindicación 8 caracterizado por que en la etapa e) el disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano y metanol, el ácido es ácido sulfúrico y porque la reacción química se promociona a una temperatura entre 40 y 70 °C durante un tiempo entre 1 y 12 h.

15 10. Método según la reivindicación 8 para preparar derivados del ácido glicirretínico arilados o heteroarilados de fórmula (I) que además comprende las siguientes etapas:

20 g.1) mezclar el compuesto de *N*-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII) con una cantidad efectiva de un compuesto aromático de fórmula Ar<sup>1</sup>-X en presencia de una cantidad efectiva de una base, de una cantidad catalíticamente efectiva de un catalizador de paladio, de una cantidad efectiva de agua y de una cantidad efectiva de un disolvente orgánico a una temperatura entre 20 °C y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de fórmula (I)

25



donde,

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no;

- 5 Ar<sup>1</sup> se selecciona entre un grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno  
10 sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre,  
conteniendo opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o  
15 tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un heterociclo aromático nitrogenado de seis miembros contenido uno, dos, tres o cuatro  
átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de  
20 -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado,  
-NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o  
un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes  
seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal,  
alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>,  
25 CONH-alquilo, o  
un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes  
seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal,  
alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>,  
CONH-alquilo, o  
30 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes  
seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal,  
alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>,  
CONH-alquilo, o  
un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes  
35 seleccionados de -F, Cl, -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal,

alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl,

- 5 -Br, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo;

X se selecciona del grupo Cl, Br, I, triflato, mesilato, tosilato, nonaflato; y

- 10 Ar<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o distintos, metilo, alquilo lineal, alquilo ramificado, O-alquilo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, o fenilo;

- 15 h.1) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (I).

11. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que en la etapa g.1) la mezcla se calienta a una temperatura entre 70 °C y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h.

- 20 12. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que en la etapa g.1) la mezcla comprende 1 equivalente de compuesto de N-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII), de 1 a 5 equivalentes de compuesto aromático de fórmula Ar<sup>1</sup>-X, de 0,05 a 0,3 equivalentes de catalizador, de 1 a 10 equivalentes de base y de 1 a 20 equivalentes de agua.

- 25 13. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que en la etapa g.1) la base se selecciona del grupo en que se encuentran los alcóxidos y fenóxidos de metales alcalinos.

14. Método según la reivindicación anterior caracterizado por que la base es tert-butóxido de litio.

- 30 15. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que en la etapa g.1) la base se selecciona del grupo en que se encuentran los hidróxidos de metales alcalinos.

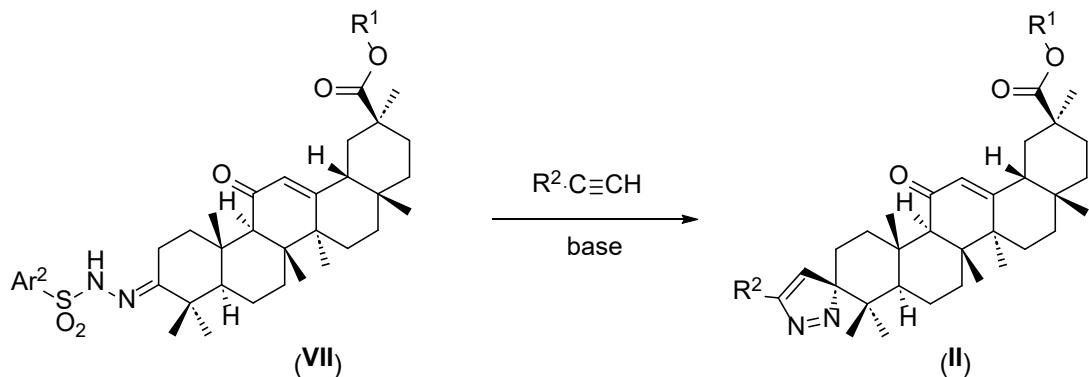
- 35 16. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que en la etapa g.1) la base se selecciona del grupo en que se encuentran los carbonatos de metales alcalinos.

17. Método según la reivindicación 10 caracterizado por que en la etapa g.1) el catalizador de paladio se genera añadiendo a la mezcla un compuesto de paladio y un ligando en el medio de reacción.

- 5 18. Método según la reivindicación 17 caracterizado por que el compuesto de paladio es [tris-di(benciliden)acetona]dipaladio(0) y el ligando es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (X-Phos).

10 19. Método según la reivindicación 8 para preparar espiropirazoles derivados del ácido alicírcetínico de fórmula (II) que además comprende las siguientes etapas:

g.2) mezclar el compuesto de N-arilsulfonilhidrazone de fórmula (VII) con una cantidad efectiva de un compuesto alquino terminal de fórmula  $R^2-C\equiv C-H$  en presencia de una cantidad efectiva de una base y de una cantidad efectiva de un disolvente a una temperatura entre 15 20 °C y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h para promocionar la siguiente reacción química de síntesis del compuesto de fórmula (II)



donde,

- 20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no:

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH,

- O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, conteniendo opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o
- 5 tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br,
- 10 -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 15 CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o
- 20 un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes
- 25 seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl,
- 30 -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo; y
- 35 Ar<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en fenilo, opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes iguales o distintos seleccionados de metilo, alquilo lineal, alquilo ramificado, O-alquilo, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, fenilo;

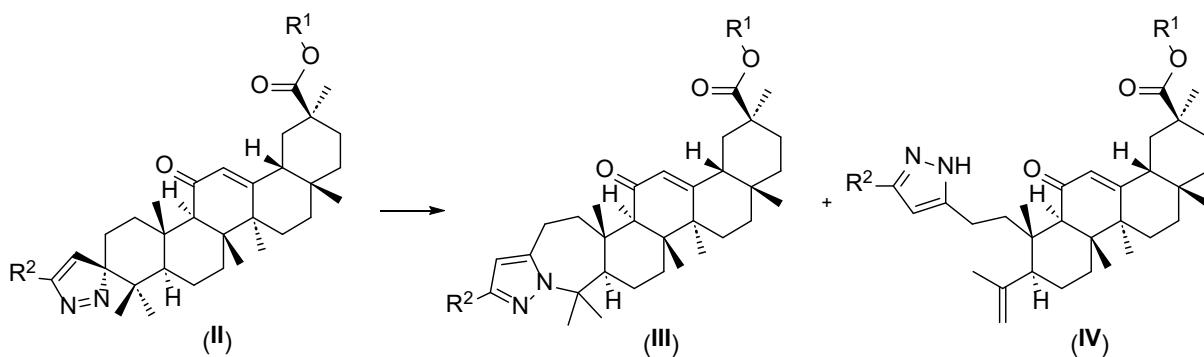
h.2) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan el compuesto de fórmula (II).

20. Método según la reivindicación 19 caracterizado por que en la etapa g.2) la mezcla se  
5 calienta a una temperatura entre 70 y 150 °C por un período de tiempo de entre 3h y 24 h.

21. Método según la reivindicación 19 caracterizado por que en la etapa g.2) la base se selecciona del grupo los carbonatos de metales alcalinos.

10 22. Método según la reivindicación 19 para preparar derivados del ácido glicirretínico de fórmula (III) y fórmula (IV) que además comprende las siguientes etapas:

i.2) mezclar el compuesto de fórmula (II) con una cantidad efectiva de un ácido y una cantidad efectiva de un disolvente bajo atmósfera inerte a una temperatura entre 20 °C y 110 °C por un  
15 período de tiempo entre 1 y 24 h para promocionar la siguiente reacción química de disolución y síntesis del compuesto de fórmula (III) y del compuesto de fórmula (IV)



donde,

20 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, metilo, bencilo, alquilo ramificado o no  
ramificado, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo  
sustituido o no;

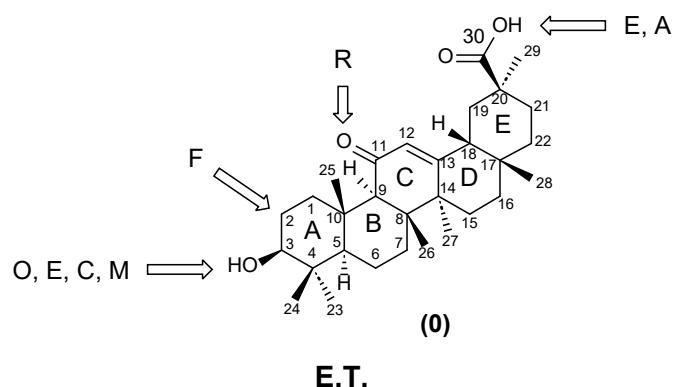
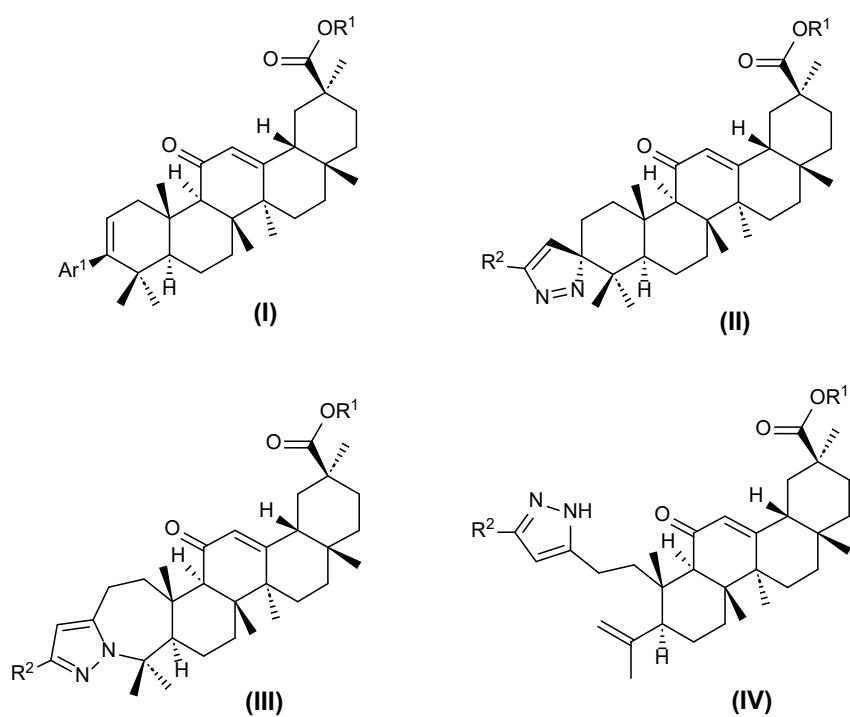
25 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo consistente en fenilo sustituido opcionalmente con uno, dos, tres  
o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -  
OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino,  
dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o

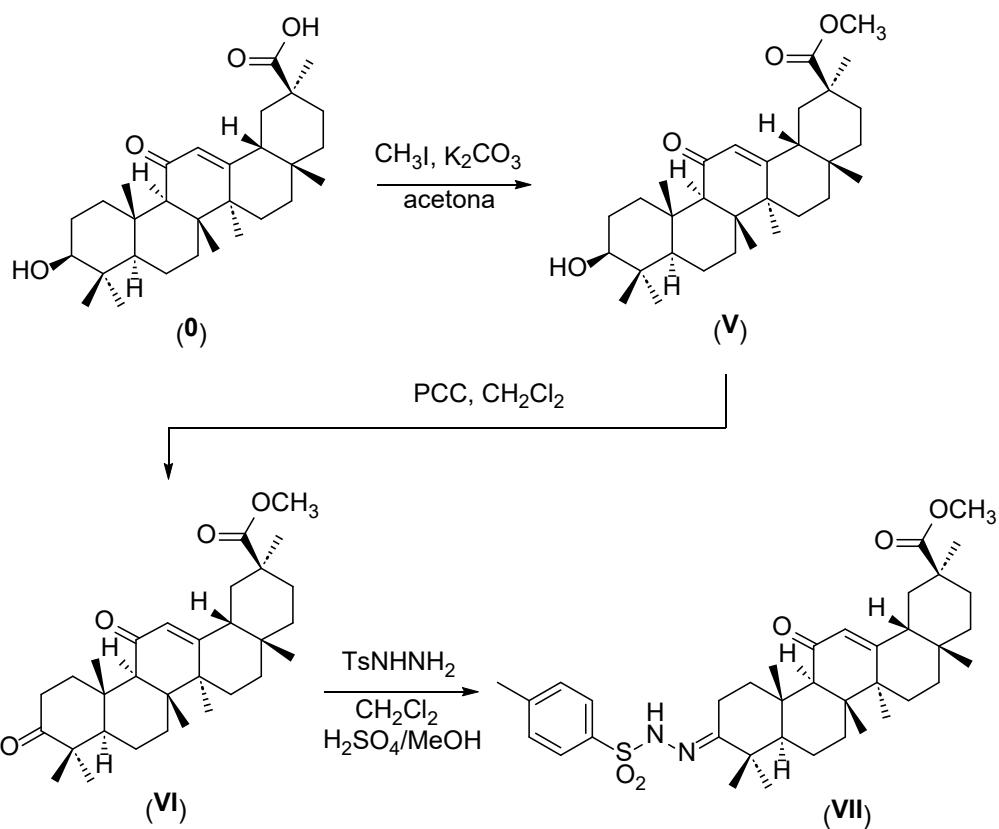
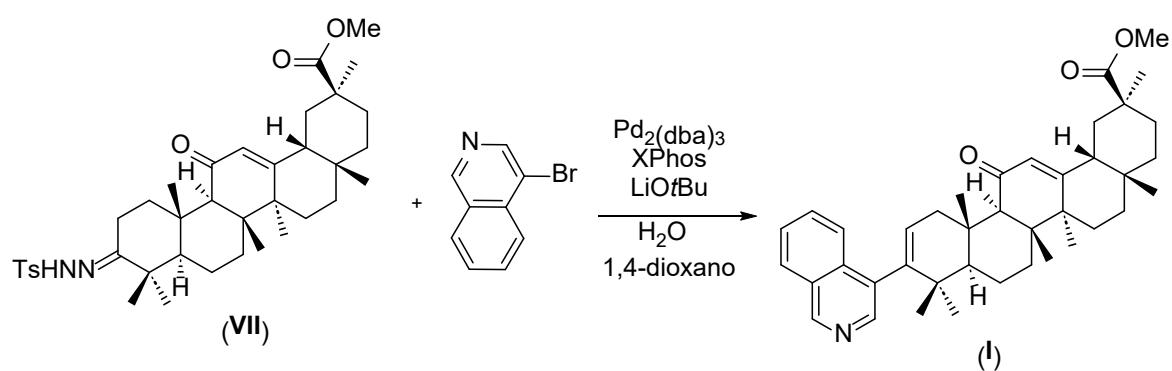
un heterociclo aromático de cinco miembros contenido uno, dos o tres átomos de nitrógeno  
sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH,

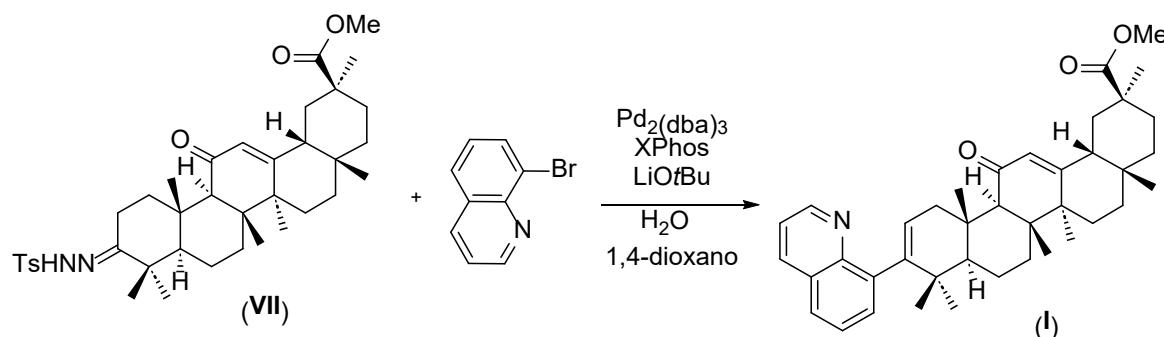
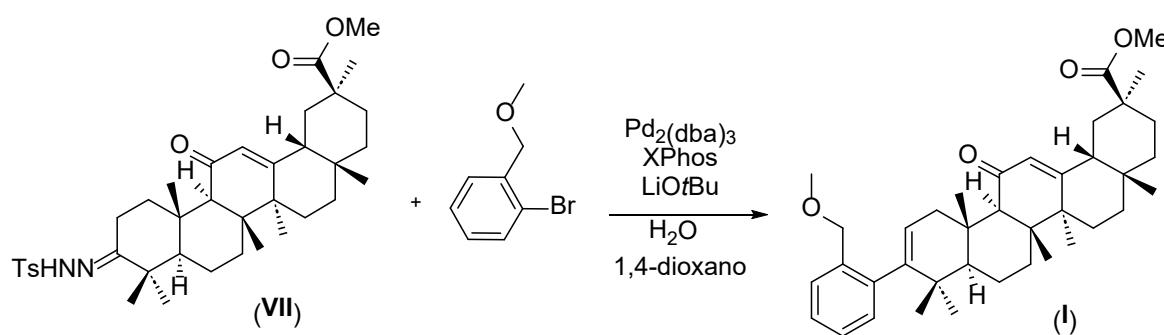
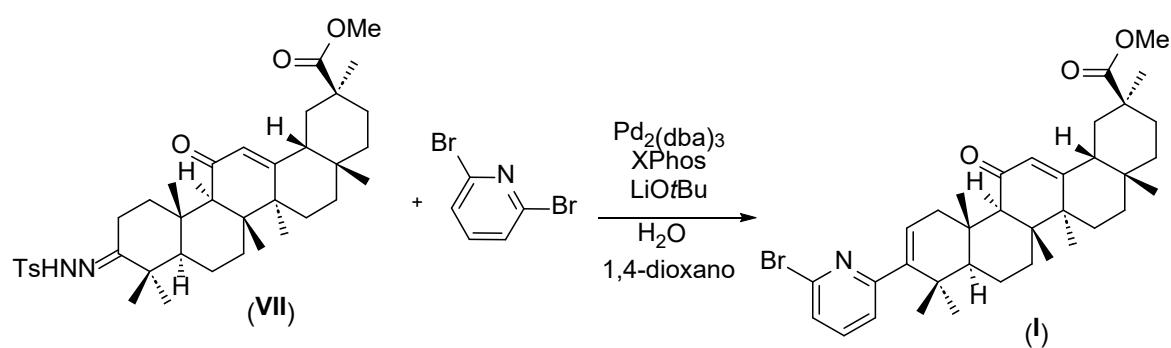
-O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de cinco miembros contenido un átomo de oxígeno o de azufre, conteniendo opcionalmente un átomo de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un heterociclo aromático de seis miembros conteniendo uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con uno dos o tres grupos seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de naftaleno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de quinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de isoquinolina sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un anillo de indol sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo, o un biciclo aromático condensado conteniendo dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de -F, Cl, -Br, -I, -OH, -O-alquilo, ciano, nitro, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, alquilo lineal, alquilo ramificado, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, N-dialquilo, alquilamino, dialquilamino, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, CONH-alquilo;

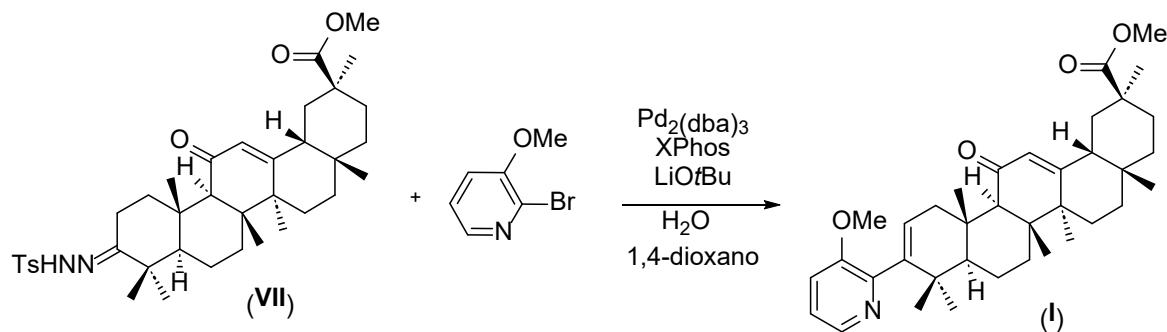
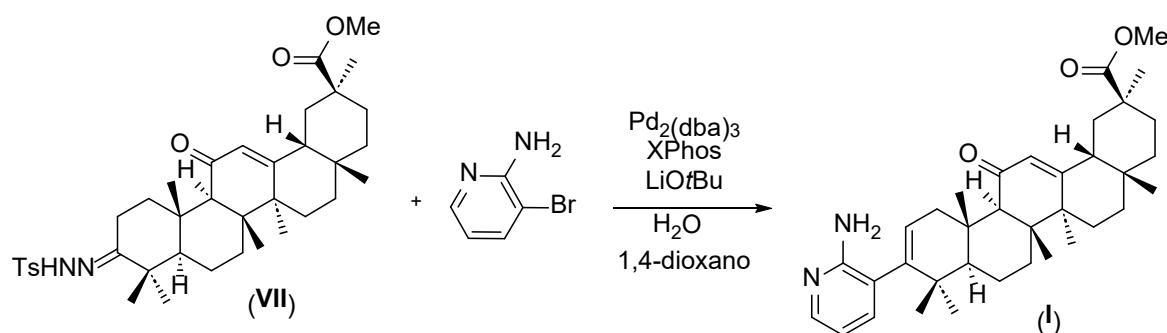
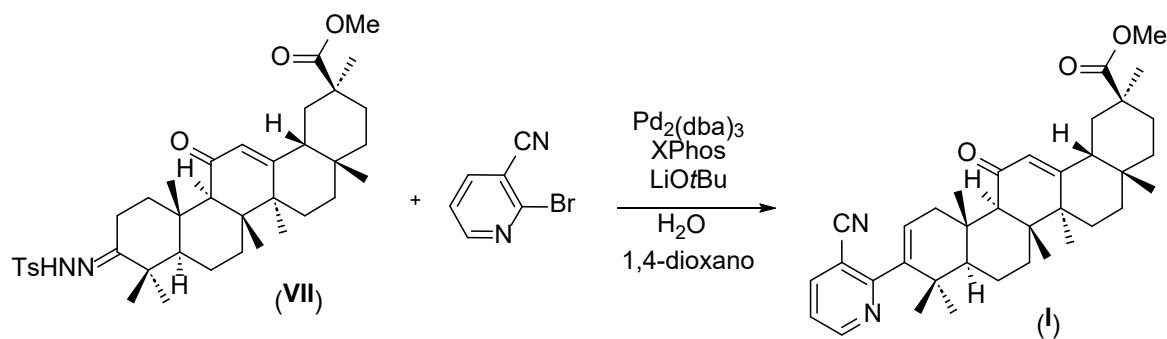
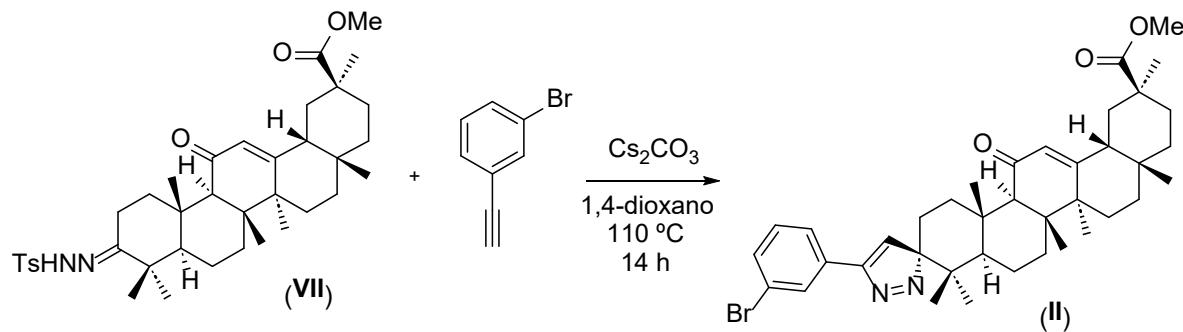
j.2) depurar la mezcla mediante unos medios de purificación que eliminan el disolvente y unos medios de separación que separan los compuestos de fórmula (III) y (IV).

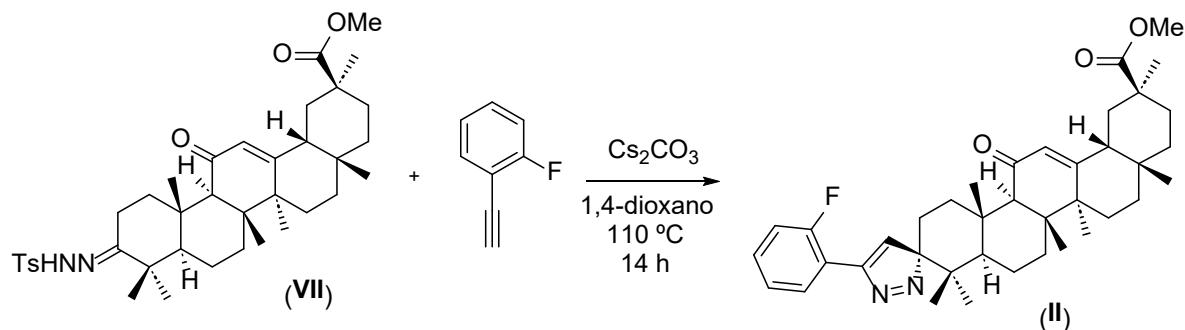
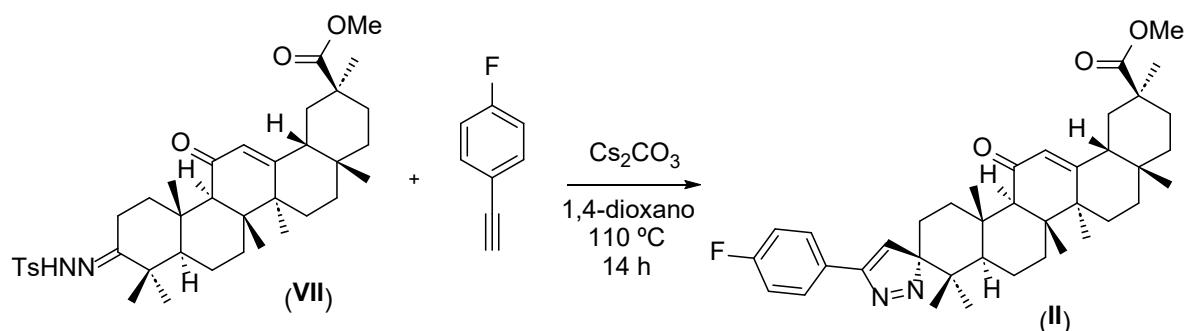
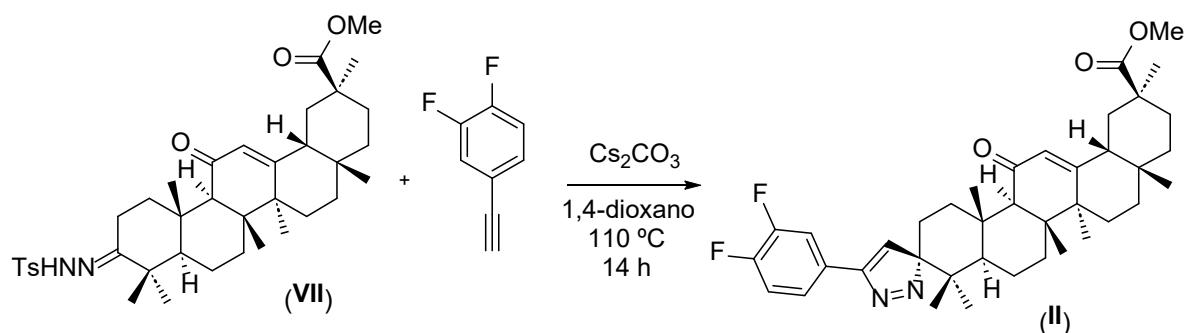
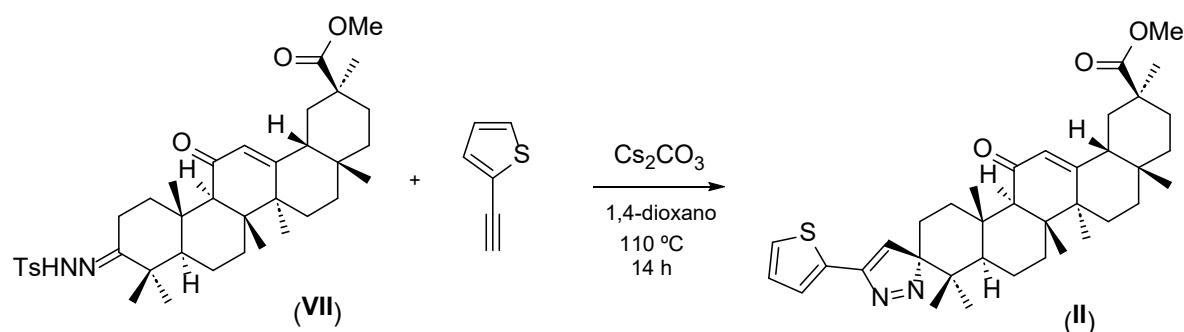
23. Método según la reivindicación 22 caracterizado por que en la etapa i.2) la mezcla consistente en el compuesto de fórmula (II), el ácido y el disolvente, se mantienen a temperatura ambiente.
- 5    24. Método según la reivindicación 22 caracterizado por que en la etapa i.2) el ácido es trifluoruro de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ).
25. Método según las reivindicaciones 8, 10 y 19 caracterizado por que en la etapa e), en la etapa g.1) y en la etapa g.2),  $\text{Ar}^2$  del compuesto de fórmula (VII) es 4-tolilo.
- 10    26. Método según las reivindicaciones 8, 10, 19 y 22 caracterizado por que los medios de purificación y los medios de separación de cualquiera de las etapas comprenden un proceso extracción líquido-líquido, la evaporación del disolvente y una cromatografía.
- 15    27. Método según la reivindicación 10, 19 o 22 caracterizado por que en la etapa g.1), en la etapa g.2) y en la etapa i.2) el disolvente es 1,4-dioxano.

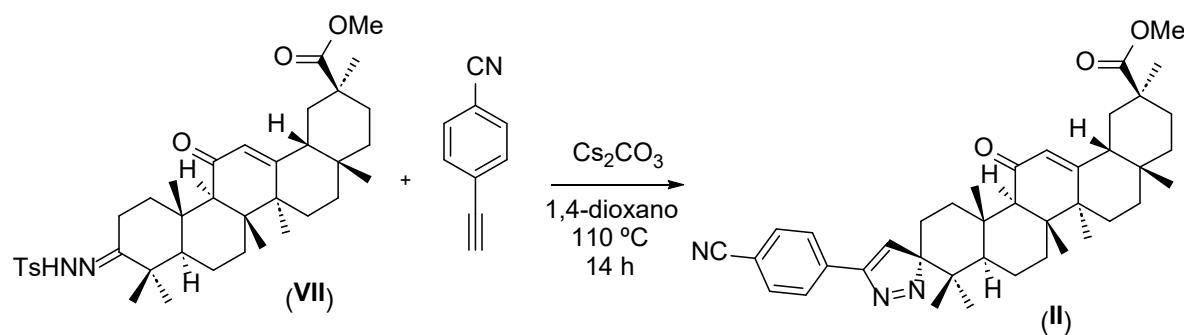
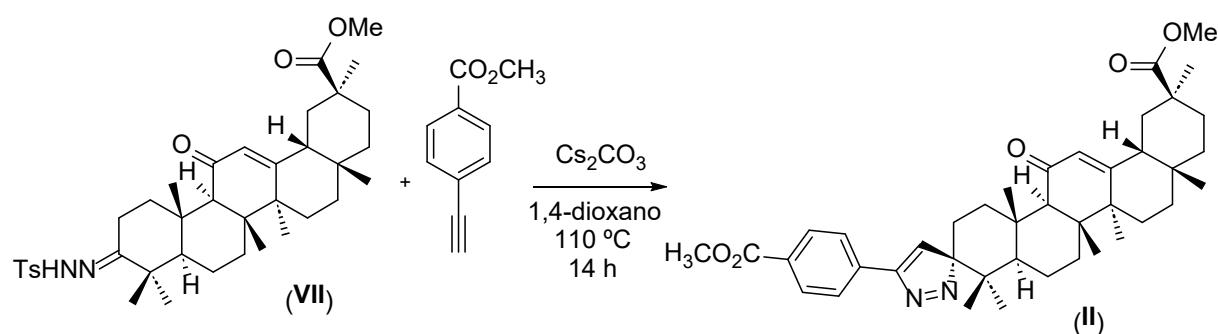
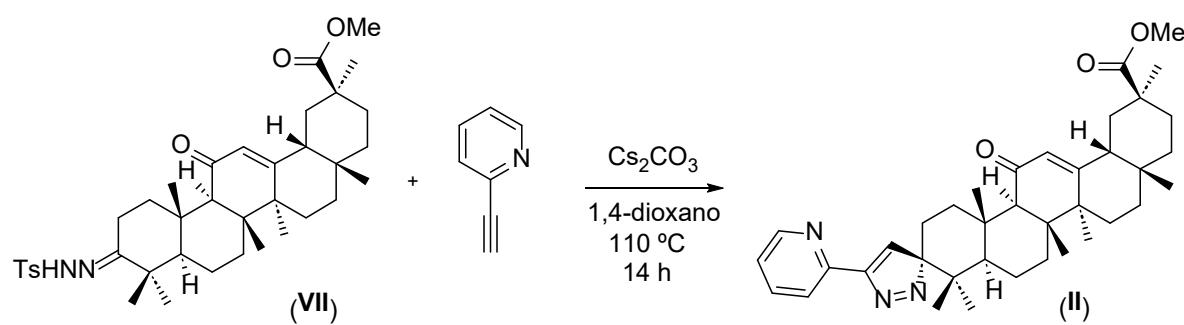
**FIG. 1****FIG. 2**

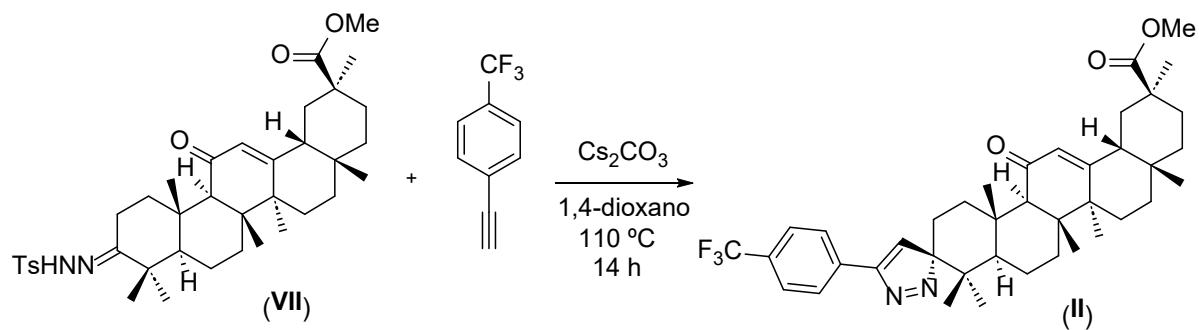
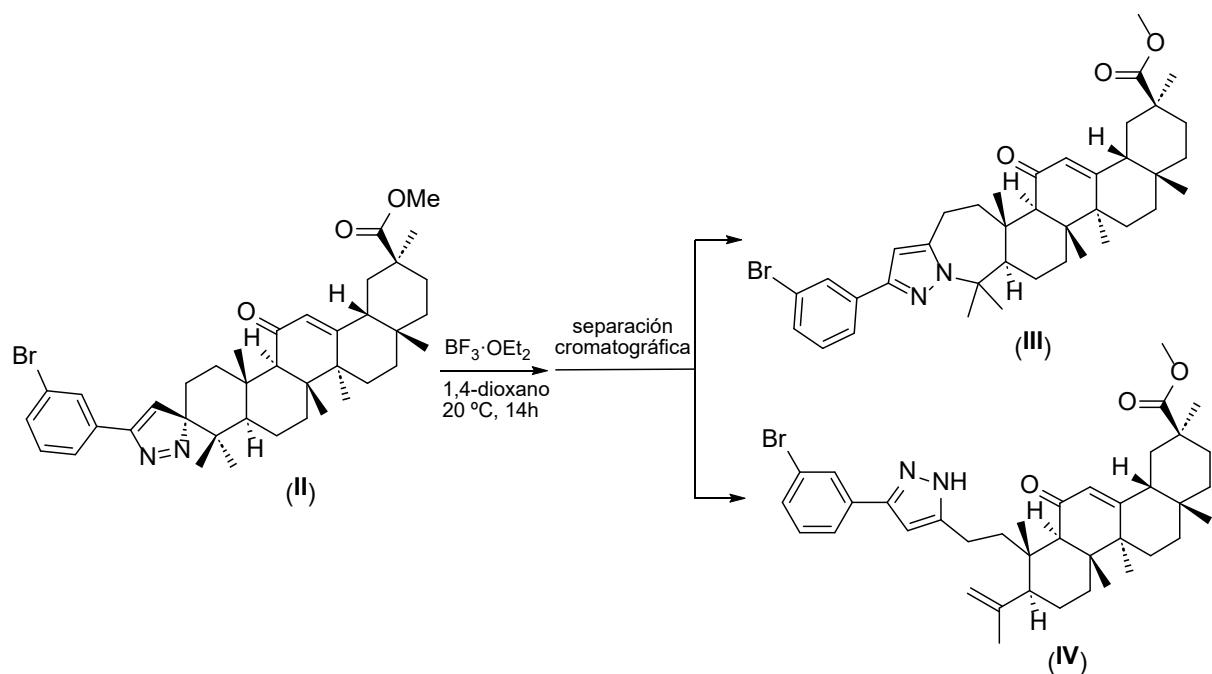
**FIG. 3****FIG. 4**

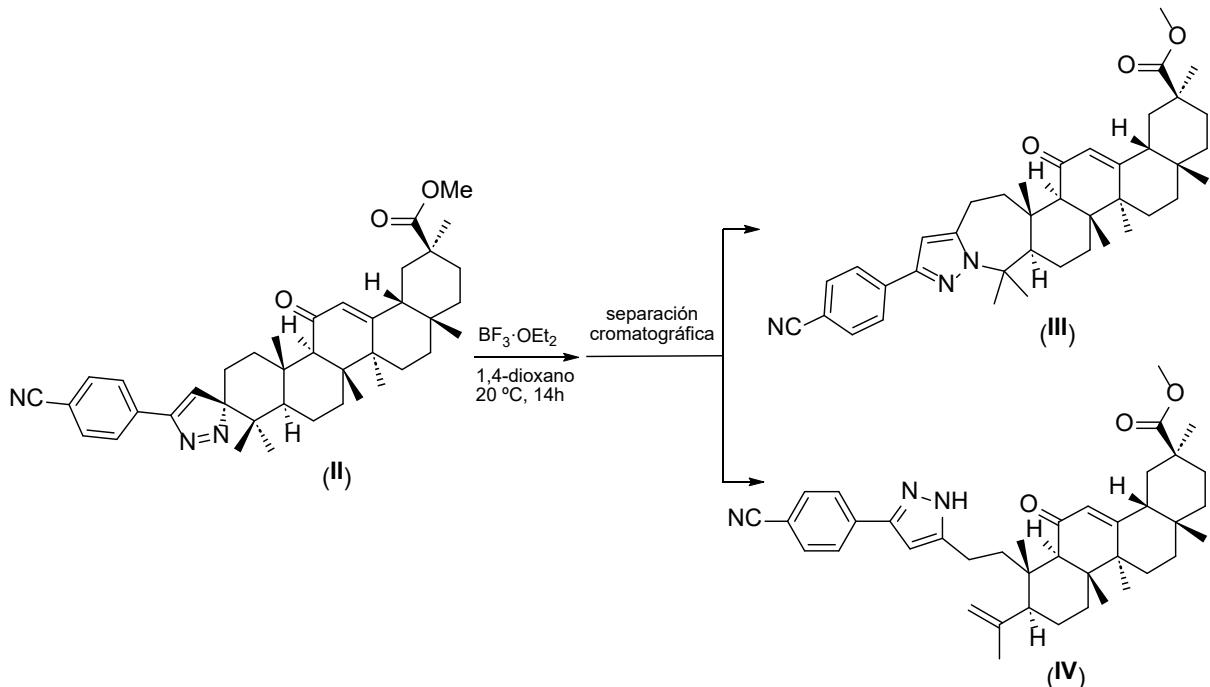
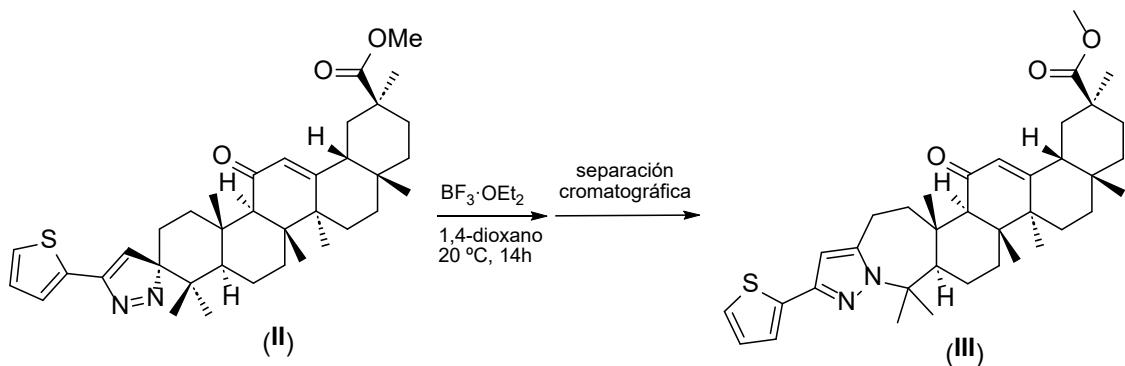
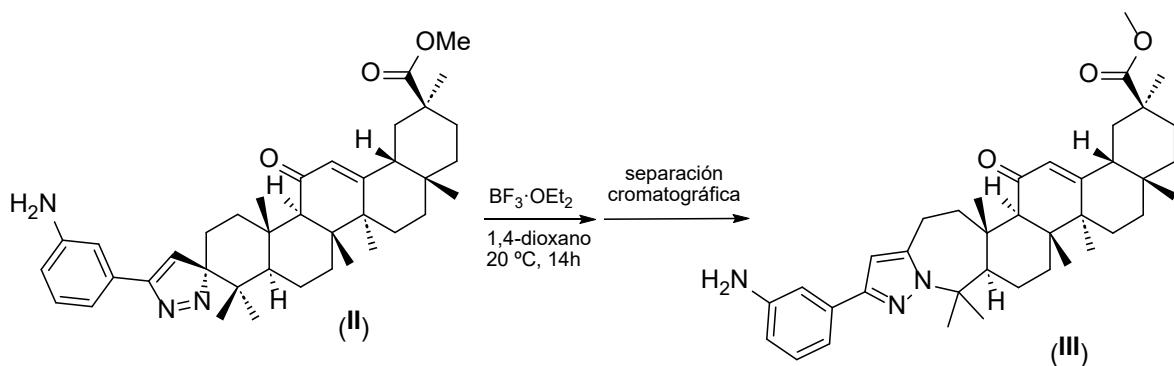
**FIG. 5****FIG. 6****FIG. 7**

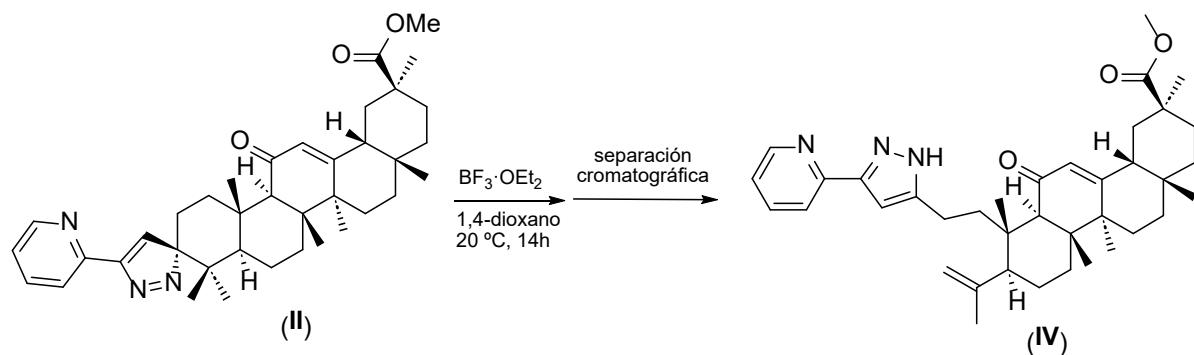
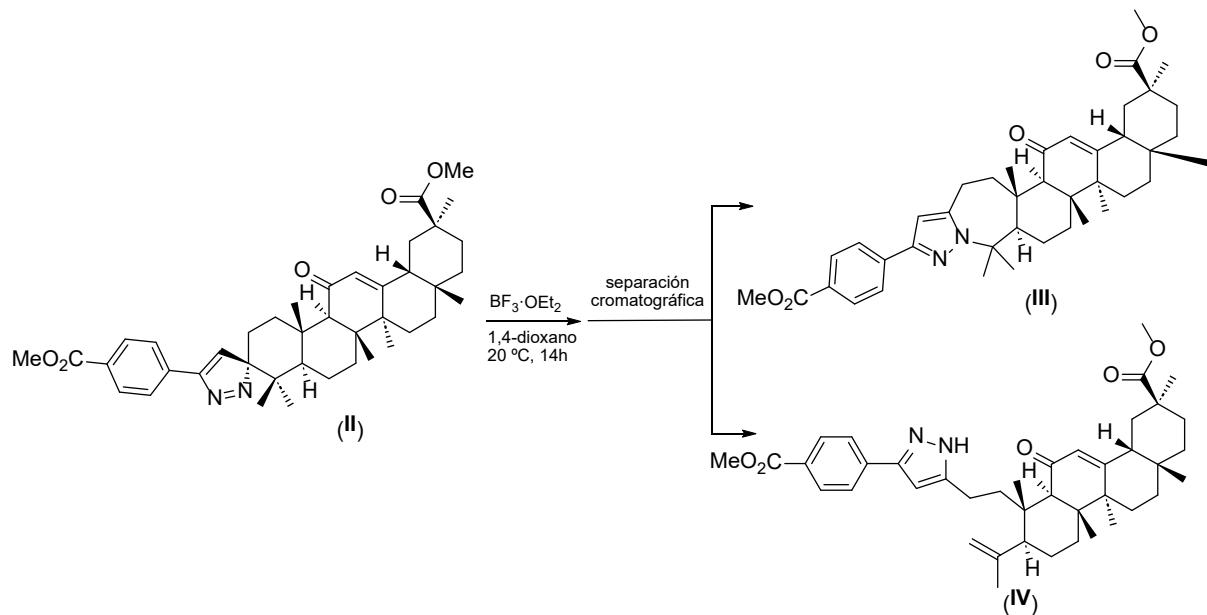
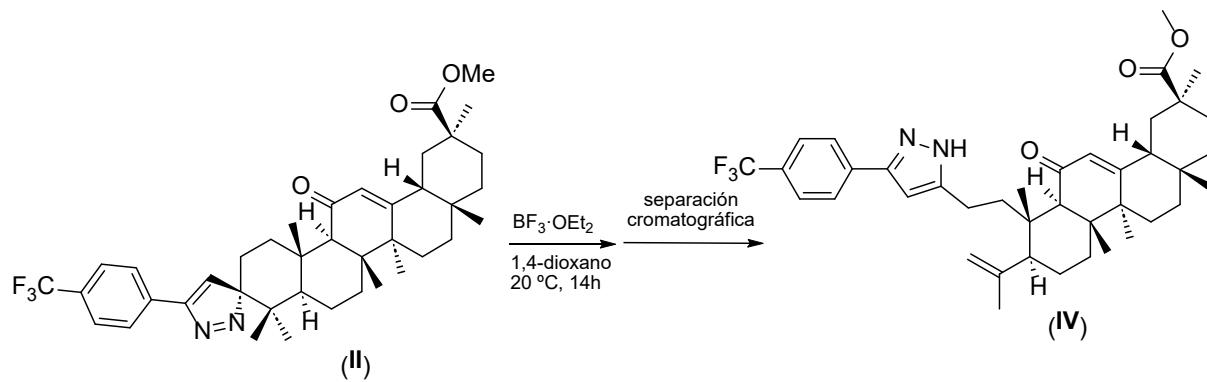
**FIG. 8****FIG. 9****FIG. 10****FIG. 11**

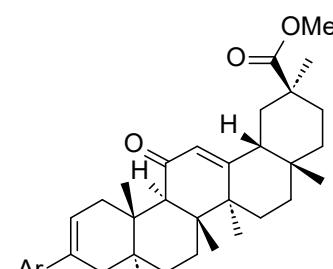
**FIG. 12****FIG. 13****FIG. 14****FIG. 15**

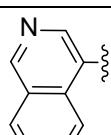
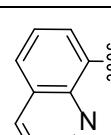
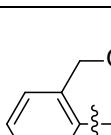
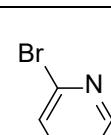
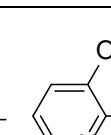
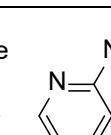
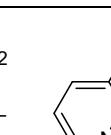
**FIG 16****FIG. 17****FIG. 18**

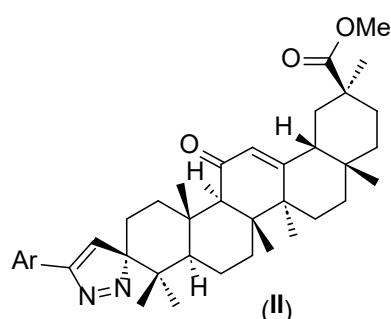
**FIG. 19****FIG. 20**

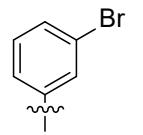
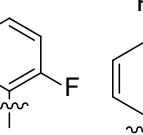
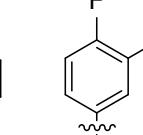
**FIG. 21****FIG. 22****FIG. 23**

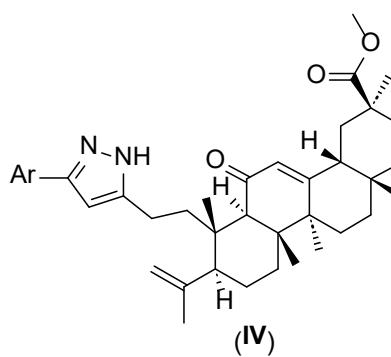
**FIG. 24****FIG. 25****FIG. 26**

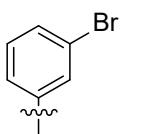
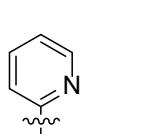
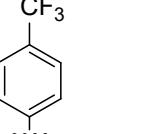
**FIG. 27**


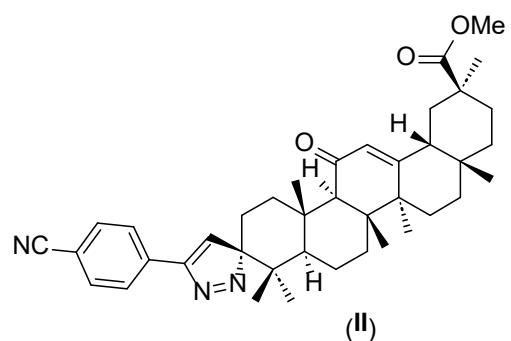
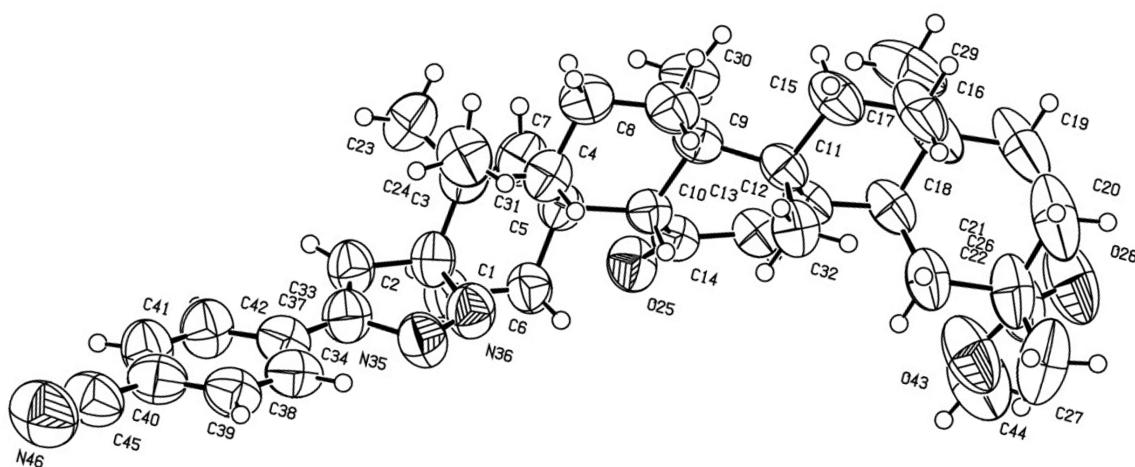
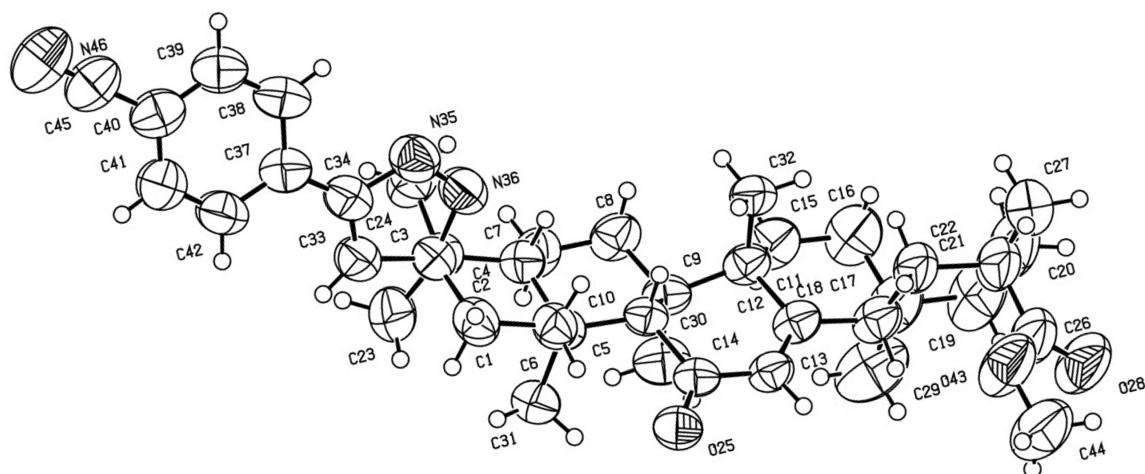
Ar	IC50 ( $\mu$ M)
	3.2
	4.9
	41.4
	2.3
	10.3
	12.0
	14.7

**FIG. 28**


Ar	IC50 ( $\mu$ M)
	46.8
	25.7
	21.4

**FIG. 29**


Ar	IC50 ( $\mu$ M)
	10.4
	10.0
	4.2

**FIG. 30A****FIG. 30B****FIG. 30C**



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 202430534

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 27.06.2024

(32) Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WANG, Y., et al. Structure-based design of glycyrrhetic acid derivatives as potent anti-sepsis agents targeting high-mobility group box-1. Bioorganic Chemistry, 06/11/2020, Vol. 106, Nº 104461, <DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104461>. Ver resumen, esquema 1 y 2 y sección 2.2	1-27
A	US 3311613 A (MCFARLANE DAVIES W AL) 28/03/1967, columnas 1 y 2, ejemplos 1, 5, 6, 11 y 12.	1-27
A	FINLAY, H. J. et al. Synthesis of novel [3,2-b]indole fused oleanolic acids as potential inhibitors of cell proliferation. ARKIVOC, 02/05/2003, Vol. xii, Páginas 38-46, ISSN 1424-6376 [recuperado on-line el 04/04/2025 de <URL:https://pdfs.semanticscholar.org/2c74/25026c5c34e61b56298db8b37c91f659ffb5.pdf>]. Ver páginas 41 y 42, esquema 3 y sección experimental.	1-27
A, D	BARLUENGA, J. et al. Arylation of alpha-Chiral Ketones by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Tosylhydrazones with Aryl Halides. Angewandte Chemie International Edition, 03/08/2010, Vol. 49, Nº 38, Páginas 6856-6859, <DOI: 10.1002/anie.201003450>. Ver resumen y esquema 3.	1-27
A, D	MERCHANT, R. R. et al. Regioselective Preparation of Saturated Spirocyclic and Ring-Expanded Fused Pyrazoles. The Journal of Organic Chemistry, 22/08/2014, Vol. 79, Nº 18, Páginas 8800-8811, <DOI: 10.1021/jo501624t>. Ver resumen, esquemas 3 y 4.	1-27

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

D: citados por el solicitante en la descripción de la solicitud

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 09.04.2025	Examinador B. de Luis Fernández	Página 1/2
--	------------------------------------	---------------

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07J63/00** (2006.01)

**A61K31/56** (2006.01)

**A61K31/58** (2006.01)

**A61P35/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07J, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, CAPLUS, XPESP, REGISTRY