

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 905**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2011 E 11726564 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2576586**

54 Título: **Amidas C-28 de derivados del ácido betulínico C-3 modificados como inhibidores de la maduración del VIH**

30 Prioridad:

04.06.2010 US 351332 P

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

21.10.2015

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**REGUEIRO-REN, ALICIA;
LIU, ZHENG;
SWIDORSKI, JACOB;
MEANWELL, NICHOLAS A.;
SIT, SING-YUEN;
CHEN, JIE;
CHEN, YAN y
SIN, NY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 548 905 T3

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

DESCRIPCIÓN

Amidas C-28 de derivados del ácido betulínico C-3 modificados como inhibidores de la maduración del VIH

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles contra el VIH y, más en particular, a compuestos derivados del ácido betulínico y otros compuestos relacionados estructuralmente que son útiles como inhibidores de la maduración del VIH, y a composiciones farmacéuticas que los contienen, así como a métodos para su preparación y uso.

Antecedentes de la invención

La infección por el VIH-1 (virus de inmunodeficiencia humana 1) sigue siendo un gran problema médico, y se calcula que hacia fines de 2007 había 45 millones de personas infectadas a nivel mundial. La cantidad de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) aumentó rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos que se encuentran actualmente disponibles para el tratamiento de VIH incluyen inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido (RT) o combinaciones de píldoras únicas aprobadas: zidovudine (o AZT o Retrovir®), didanosine (o Videx®), stavudine (o Zerit®), lamivudine (o 3TC o EpiVir®), zalcitabine (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), Tenofovir sal de fumarato de disoproxilo (o Viread®), emtricitabine (o FTC - Emtriva®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudine y zidovudine), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudine), Truvada® (contiene Viread® y Emtriva®); inhibidores de transcriptasa inversa de no nucleósido: nevirapine (o Viramune®), delavirdine (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®) y etravirine, inhibidores de proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz®) y tipranavir (Aptivus®), inhibidores de integrasa, tales como raltegravir (Isentress®), e inhibidores de entrada, tales como enfuvirtide (T-20) (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®).

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir transitoriamente la replicación viral si se usan solos. Sin embargo, cuando se usan combinados, estos fármacos tienen un gran efecto en el avance de enfermedades y viremia. De hecho, recientemente se documentaron reducciones considerables de las tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA como consecuencia de la extensa aplicación de la terapia combinada. Sin embargo, a pesar de estos impresionantes resultados, las terapias de fármacos combinados pueden finalmente fallar en el 30 al 50 % de los pacientes. Una insuficiente potencia de los fármacos, la falta de cumplimiento, una penetración restringida al tejido y limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos de nucleósidos no se pueden fosforilar en las células en reposo) pueden ser la causa de la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida producción de VIH-1, combinados con la frecuente incorporación de mutaciones, produce la aparición de variantes resistentes a los fármacos y fallas en el tratamiento cuando hay concentración subóptima del fármaco. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes contra el VIH que exhiben diferentes patrones de resistencia y una farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para proveer más opciones de tratamiento. Los inhibidores de la fusión de VIH y los antagonistas de coreceptores de la entrada de VIH mejorados son dos ejemplos de nuevas clases de agentes contra el VIH estudiados por varios investigadores.

Los inhibidores de la unión del VIH son otra subclase de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína superficial gp120 del VIH e interfieren con la interacción entre la proteína superficial gp120 y el receptor de la célula huésped CD4. Por ello, evitan que el VIH se una a la célula humana CD4 T y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se mejoraron en un intento por obtener compuestos con máxima utilidad y eficacia como agentes antivirales. En particular, US 7.354.924 y US 2005/0209246 son ilustrativos de inhibidores de la unión al VIH.

Otra clase emergente de compuestos para el tratamiento del VIH se denominan inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es la última de 10 o más etapas de la replicación del VIH o del ciclo de vida del VIH, en donde el VIH se vuelve infeccioso como consecuencia de varios eventos de clivaje mediados por la proteasa del VIH en la proteína gag que, en última instancia, genera la liberación de la proteína de la cápside (CA). Los inhibidores de la maduración evitan que la cápside del VIH se ensamble y madure de manera adecuada, que forme una cubierta externa protectora o que surja de células humanas. En cambio, se producen virus no infecciosos que evitan ciclos posteriores de la infección por VIH.

Ahora se ha demostrado que ciertos derivados del ácido betulínico exhiben una potente actividad contra el VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, US 7.365.221 describe derivados de dihidrobetulina y betulina monoacilados y su uso como agentes contra el VIH. Como se analiza en la referencia '221, la esterificación del ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilsuccinilo produce derivados que tienen mejor actividad (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Los

derivados del ácido dihidrobetulínico y del ácido betulínico acilados que son potentes agentes contra el VIH también se describen en la patente estadounidense N° 5.679.828. La esterificación del carbono 3 de betulina con ácido succínico también produjo un compuesto capaz de inhibir la actividad del VIH-1 (Pokrovskii, A. G., et al., Gos. Nauchnyi Tsent Virusol. Biotekhnol. "Vector" 9:485-491 (2001)).

Otras referencias al tratamiento de la infección por VIH con compuestos derivados del ácido betulínico incluyen US 2005/0239748 y US 2008/0207573.

Las amidas C28 anti VIH derivadas de ácido betulínico se conocen a partir de WO-A-2008/097341.

Un compuesto de la maduración del VIH en proceso de desarrollo se identificó como Bevirimat o PA-457, con la fórmula química de C₃₆H₅₆O₆ y el nombre IUPAC ácido 3J-(3-carboxi-3-metil-butanoiloxi) lup-20(29)-en-28-oico.

En la presente también se hace referencia a la solicitud provisional de Bristol-Myers Squibb denominada "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS," presentada el 4 de junio de 2010 a la que se le asignó el número de acta estadounidense 61/351.338, publicado como el documento WO-A-2011/153315.

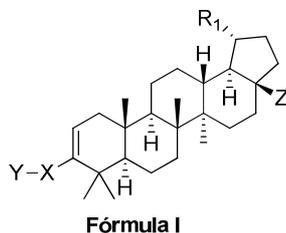
En la actualidad se necesitan nuevos compuestos que sean útiles como inhibidores de la maduración del VIH así como nuevas composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

Sumario de la invención

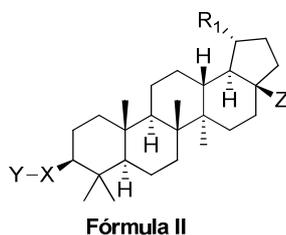
La presente invención provee compuestos de las siguientes Fórmulas I, II y III, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o que son susceptibles de padecer un virus, tal como el VIH. Los compuestos de las Fórmulas I - III son eficaces como agentes antivirales, en particular, como inhibidores del VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y del SIDA.

Una forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona del siguiente grupo:

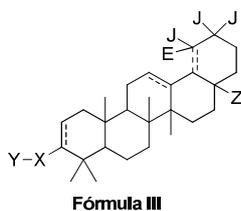
un compuesto de la Fórmula I



un compuesto de la Fórmula II



un compuesto de la Fórmula III



en donde R es isopropenilo o isopropilo;

J y E son -H o -CH₃;

E está ausente cuando hay un enlace doble;

5 X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -alquilo, -alcoxi, -COOR₂ e -hidroxilo, en donde R₂ es -H -alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₁₋₆ sustituido;

10 Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NR₂SO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquénil C₁₋₆-COOR₂, -alquínil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, B(OH)₂ y -CONHOH, en donde n=1-6 y en donde R₃ es alquilo C₁₋₆; y

Z es -CONR₄R₅;

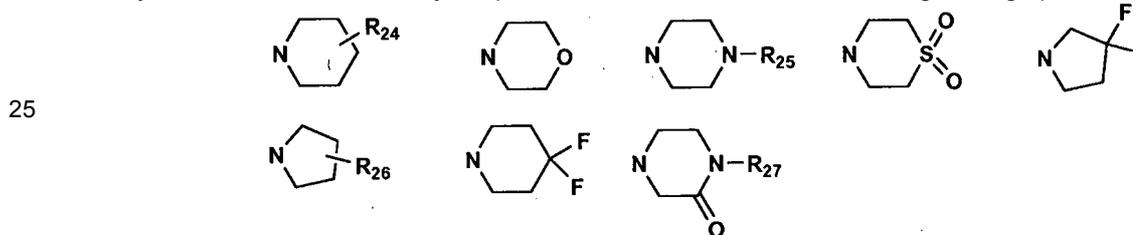
15 R₄ se selecciona del grupo de H, alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-OH;

R₅ se selecciona del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, alquil C₁₋₆-R₆, alquil C₂₋₆-R₇, SO₂R₈, SO₂NR₉R₁₀;

20 R₆ se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆ sustituido, SO₃H, COOR₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆;

R₇ se selecciona entre OR₁₇, N+(O⁻)R₁₈R₁₉, NR₂₀(COR₂₁) y NR₂₂R₂₃,

o R₄ y R₅ se toman en forma conjunta para formar un ciclo seleccionado del siguiente grupo:

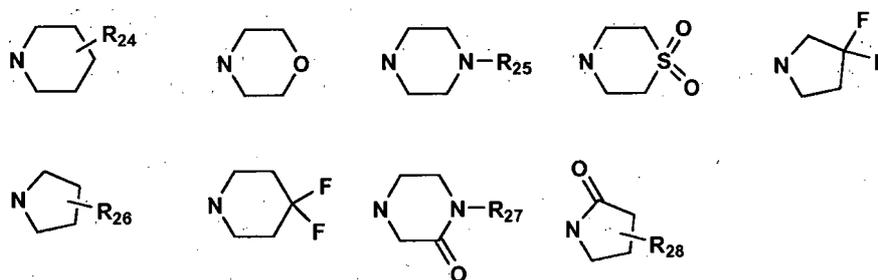


30 R₂₂ y R₂₃ se seleccionan entre el grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, alquil C₁₋₆-R₃₂, alquil C₂₋₆-R₃₃, SO₂R₈, SO₂NR₉R₁₀;

R₃₂ se selecciona entre fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, SO₂R₁₁; SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆ sustituido, SO₃H, COOR₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆,

35 R₃₃ se selecciona entre el grupo de OR₁₇, N+(O⁻)R₁₈R₁₉, NR₂₀(COR₂₁) y NR₉R₁₀,

o R₂₂ y R₂₃ se toman juntos para formar un ciclo seleccionado entre el grupo de:



40 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₇, R₂₉, R₃₀ y R₃₁ son cada uno seleccionados, independientemente, del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, cicloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₁₋₆ sustituido;

R₂₄, R₂₆ y R₂₈ se seleccionan del grupo de H, alquilo, alquilo sustituido, COOR₂₉, COONR₃₀R₃₁; y

45 R₂₅ se selecciona del grupo de alquilo, alquilo sustituido, COOR₂₉, COONR₃₀R₃₁.

En otra forma de realización, se proveen compuestos para tratar mamíferos infectados con un virus, en especial cuando dicho virus es VIH, que comprende administrarle al mamífero una cantidad eficaz antiviral de un compuesto que se selecciona del grupo de compuestos de las Fórmulas I, II, III anteriores y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de las Fórmulas I, II y/o III se puede

administrar en combinación con una cantidad eficaz antiviral de otro agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

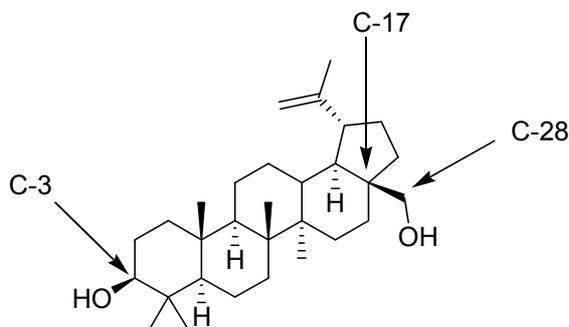
5 Otra forma de realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antiviral de un compuesto que se selecciona del grupo de los compuestos de las Fórmulas I, II y III, y uno o más vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables; y, opcionalmente, en combinación con una cantidad eficaz antiviral de otro agente para el tratamiento del SIDA seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antiviral del SIDA; (b) un agente antiinfeccioso; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

En otra forma de realización de la invención se provee uno o más métodos para obtener los compuestos de las Fórmulas I, II y III.

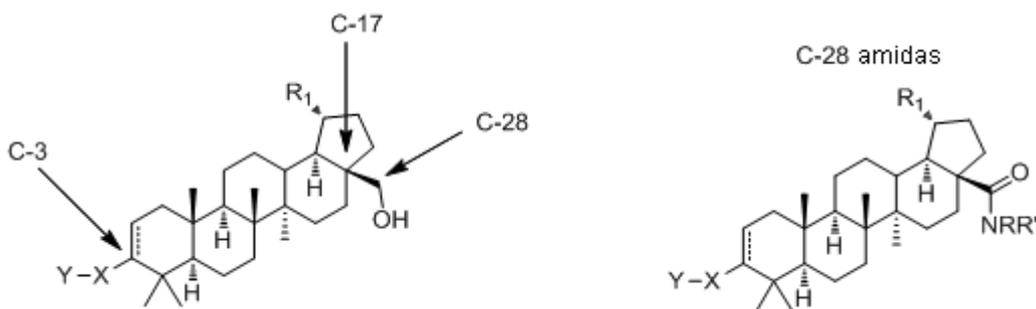
15 La presente invención se refiere a ellos así como a otros extremos importantes, que se describen a continuación.

Descripción detallada de las formas de realización

Los términos "C-3" y "C-28" se refieren a ciertas posiciones de un núcleo de triterpeno enumerado de acuerdo con las normas IUPAC (las posiciones se representan a continuación con respecto a un triterpeno ilustrativo: betulina):



25 La misma numeración se mantiene con referencia a las series de compuestos en los esquemas y descripciones generales de los métodos.



Definiciones

30 A menos que se indique específicamente de otro modo en la solicitud, se pueden usar uno o más de los siguientes términos en la presente y tendrán los siguientes significados:

"H" se refiere a hidrógeno, incluso sus isótopos, tales como deuterio.

35 Como se usa en la presente y en las reivindicaciones (a menos que se especifique de otro modo), el término "alquilo C₁₋₆" significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

40 "fluoroalquilo C₁₋₄" se refiere a alquilo C₁₋₄ sustituido con F, en donde al menos un átomo H se sustituye con el átomo F y cada átomo H se puede sustituir independientemente con el átomo F; "Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a grupos de carbono monocíclicos o policíclicos de anillo fusionado (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naptalenilo y antraceno. El grupo arilo puede ser sustituido o no sustituido. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros combinado.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o fusionados (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene, en los anillos, uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste nitrógeno, oxígeno y azufre, y que tiene, además, un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique de otro modo, el grupo heteroarilo se puede unir a un átomo de carbono o de nitrógeno dentro del grupo heteroarilo. Se debe tener en cuenta que el término "heteroarilo" pretende abarcar un N-óxido del heteroarilo de origen si dicho N-óxido es químicamente viable como se conoce en el arte. Los ejemplos de grupos heteroarilo son, sin limitación, furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se definieron anteriormente.

Como se usa en la presente, un grupo "heteroalíclicilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclicos o fusionados que tienen, en los anillos, uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan de aquellos que proveen disposiciones de uniones estables y no pretenden abarcar sistemas que no existen. Los anillos también pueden tener uno o más enlaces dobles. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugados. Los ejemplos de grupos heteroalíclicilos son, sin limitación, azetidínilo, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidínilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalkoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se definieron anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que en la presente se indique un rango numérico, por ejemplo, "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta 20 átomos de carbono inclusive). Con mayor preferencia, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Con máxima preferencia, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados individualmente de trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalkoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros combinado.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillos de carbono monocíclico o fusionado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono), en donde uno o más anillos no tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido. Cuando se sustituyen, los grupos sustituidos son, preferentemente, uno o más seleccionados individualmente de alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxilo, tiohidroxilo, tioalkoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxilo, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometansulfonamido, trihalometansulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y, en donde R^x y R^y son como se definieron anteriormente.

Un grupo "alqueno" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono-carbono.

- Un grupo "alquilino" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un enlace triple de carbono-carbono.
- 5 Un grupo "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.
- Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como a un grupo -O-cicloalquilo, como se definen en la presente.
- 10 Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo, como se definen en la presente.
- Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en la presente.
- 15 Un grupo "heteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalícicil-O- con heteroalícicilo como se define en la presente.
- Un grupo "tiohidroxi" se refiere a un grupo -SH.
- Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un grupo S-cicloalquilo, como se definen en la presente.
- 20 Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo, como se definen en la presente.
- Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en la presente.
- 25 Un grupo "tioheteroalícicloxi" se refiere a un grupo heteroalícicil-S- con heteroalícicilo como se define en la presente.
- Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo-C(=O)-R", en donde R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalícicilo (unido por un carbono del anillo), como se define cada uno en la presente.
- 30 Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo, en donde R" es hidrógeno.
- Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo-C(=S)-R" con R" como se define en la presente.
- 35 Un grupo "ceto" se refiere a un grupo-CC(=O)C-, en donde el carbono en uno o ambos lados de C=O puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalícicilo.
- Un grupo "trihalometancarbonilo" se refiere a un grupo Z₃CC(=O)-, en donde dicho Z es un halógeno.
- 40 Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo-C(=O)O-R" con R" como se define en la presente.
- Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo R"C(O)O-, en donde R" es como se define en la presente.
- 45 Un grupo de "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi, en donde R" es hidrógeno.
- Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo-CZ₃, en donde Z es un grupo halógeno como se define en la presente.
- Un grupo "trihalometansulfonilo" se refiere a un grupo Z₃CS(=O)₂-, en donde Z es como se define en la presente.
- 50 Un grupo "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo Z₃CS(=O)₂NR^x-, en donde Z es como se definió anteriormente y R^x es H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "sulfino" se refiere a un grupo -S(=O)-R", en donde R" es alquilo (C₁₋₆).
- 55 Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo -S(=O)₂R", en donde R" es alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a -S(=O)₂NR^xR^y, en donde R^x y R^y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).
- 60 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo R"S(=O)₂NR^x-, en donde R_x es H o alquilo (C₁₋₆).
- Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo -OC(=O)NR^xR^y, en donde R^x y R^y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).
- 65 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo R^xOC(=O)NR^y, en donde R^x y R^y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^X R^Y$, en donde R^X y R^Y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

5 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^X OC(=S)NR^Y$, en donde R^X y R^Y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NH_2$.

10 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^X R^Y$, en donde R^X y R^Y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^X R^Y$, en donde R^X y R^Y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

15 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^X C(=O)NR^Y$, en donde R^X y R^Y son, independientemente, son H o alquilo (C₁₋₆).

20 Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^X C(=O)NR^Y R^{Y2}$, en donde R^X , R^Y y R^{Y2} son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^X NC(=N)NR^Y R^{Y2}$, en donde R^X , R^Y y R^{Y2} son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

25 Un grupo "amidino" se refiere a un grupo $R^X R^Y NC(=N)-$, en donde R^X y R^Y son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

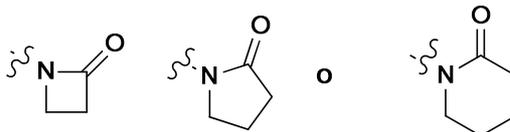
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

30 Un grupo "sililo" se refiere a $-Si(R)^3$, en donde R es (C₁₋₆)alquilo o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a $P(=O)(OR^X)_2$, en donde R^X es alquilo (C₁₋₆).

35 Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-NR^X NR^Y R^{Y2}$, en donde R^X , R^Y y R^{Y2} son, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆).

Un grupo "N-lactamo cíclico del anillo de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



40 Dos grupos R adyacentes se pueden combinar para formar un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional fusionado al anillo que inicialmente tiene esos grupos R.

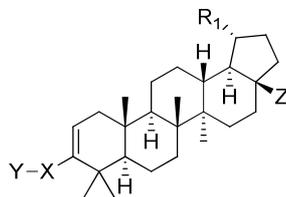
45 Se sabe en el arte que los átomos de nitrógeno en los sistemas de heteroarilo pueden "participar en enlace doble del anillo de heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los enlaces dobles en las dos estructuras tautoméricas que comprenden grupos heteroarilo de 5 miembros. Esto indica si los nitrógenos se pueden sustituir, como lo comprenden los químicos en el arte. La descripción y las reivindicaciones de la presente descripción se basan en los principios generales conocidos de la unión química. Se entiende que las reivindicaciones no abarcan estructuras que se sabe son inestables y que no pueden existir sobre la base de la literatura.

50 Los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente se encuentran dentro del alcance de la invención. Como se usa en la presente y en las reivindicaciones, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de adición básica no tóxicas. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfínico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente también pretende incluir sales de los grupos ácidos, tales como, carboxilato, con contraiones, tales como sales de amonio, sales de metal alcalino, en particular, sodio o potasio, sales de metal alcalino térreo, en particular, calcio o magnesio y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo, tales como, dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases, tales como, piperidina o morfolina.

Como se indicó anteriormente, la invención se refiere a un compuesto, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona del siguiente grupo:

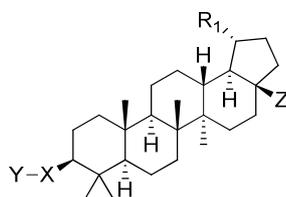
un compuesto de la Fórmula I

5



Fórmula I

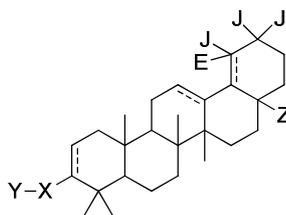
un compuesto de la Fórmula II



Fórmula II

10

un compuesto de la Fórmula III



Fórmula III

15

en donde R₁ es isopropenilo o isopropilo;

J y E son -H o -CH₃;

20 E está ausente cuando hay un enlace doble;

X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -alquilo, -alcoxi, -COOR₂ e -hidroxilo, en donde R₂ es -H-alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₁₋₆ sustituido;

25 Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NR₂SO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₁₋₆-COOR₂, -alquinil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆ -COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, B(OH)₂ y -CONHOH, en donde n=1-6 y en donde R₃ es alquilo C₁₋₆; y

Z es -CONR₄R₅;

30

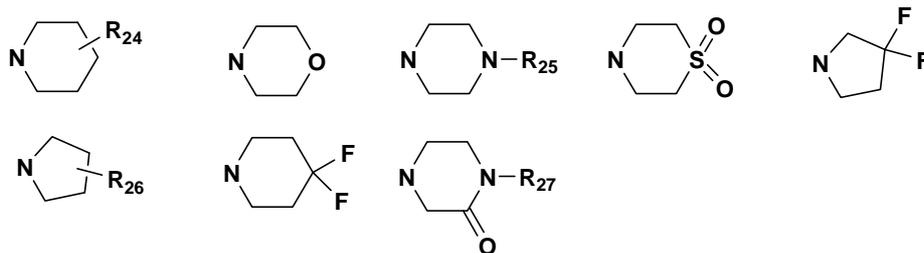
R₄ se selecciona del grupo de H, alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-OH;

R₅ se selecciona del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, alquil C₁₋₆-R₆, alquil C₂₋₆-R₇, SO₂R₈, SO₂NR₉R₁₀;

35 R₆ se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆ sustituido, SO₃H, COOR₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆;

R₇ se selecciona de OR₁₇, N⁺(O⁻)R₁₈R₁₉, NR₂₀(COR₂₁) y NR₂₂R₂₃;

40 o R₄ y R₅ se toman en forma conjunta para formar un ciclo seleccionado del siguiente grupo:

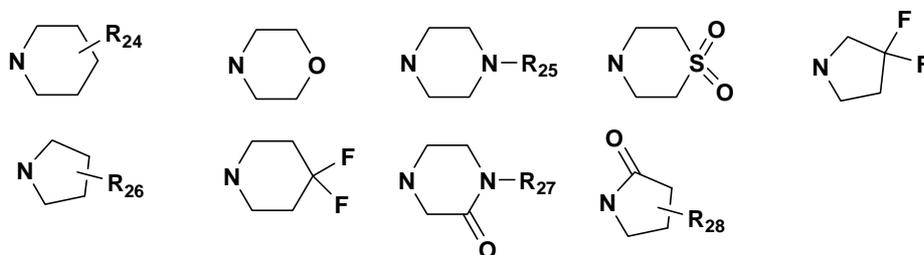


R₂₂ y R₂₃ se seleccionan del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, alquil C₁₋₆-R₃₂, alquil C₂₋₆-R₃₃, SO₂R₈, SO₂NR₉R₁₀;

R₃₂ se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆ sustituido, SO₃H, COOR₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆;

R₃₃ se selecciona de OR₁₇, N⁺(O⁻)R₁₈R₁₉, NR₂₀(COR₂₁) y NR₉R₁₀;

o R₂₂ y R₂₃ se toman en forma conjunta para formar un ciclo seleccionado del siguiente grupo:



R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₇, R₂₉, R₃₀ y R₃₁ son cada uno seleccionados, independientemente, del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, cicloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₁₋₆ sustituido;

R₂₄, R₂₆ y R₂₈ se seleccionan del grupo de H, alquilo, alquilo sustituido, -COOR₂₉, -COONR₃₀R₃₁; y

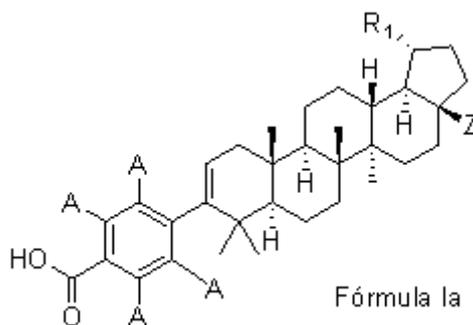
R₂₅ se selecciona del grupo de alquilo, alquilo sustituido, -COOR₂₉, -COONR₃₀R₃₁.

Los compuestos más preferidos incluyen los que abarca la Fórmula I. De estos, son de mayor preferencia aquellos en los que X es un anillo de fenilo. Son aún de mayor preferencia los compuestos de la Fórmula I, en donde X es un anillo de fenilo e Y se encuentra en la posición para.

También se prefieren los compuestos de la Fórmula I, en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C₁₋₃ y -alcoxi C₁₋₃, en donde -halo se selecciona del grupo de -Cl, -F y -Br, siendo -F el de mayor preferencia.

También se prefieren los compuestos de la Fórmula I, en donde Y es -COOH.

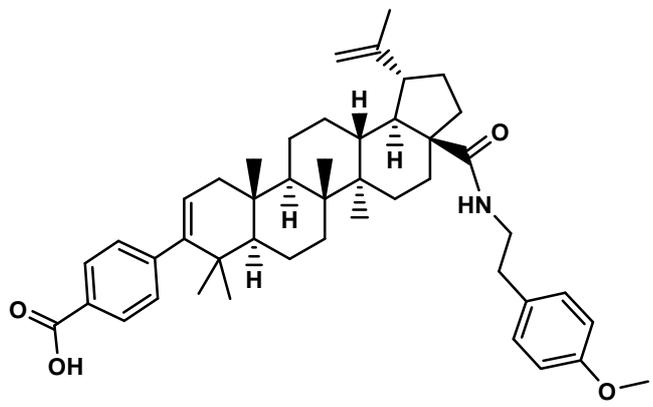
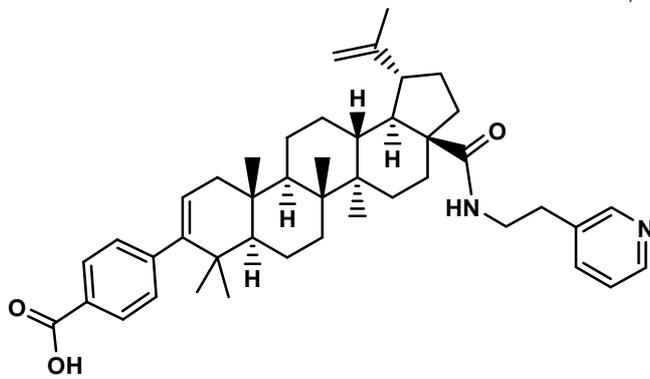
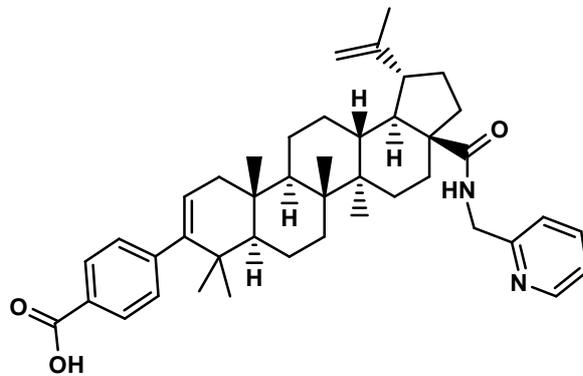
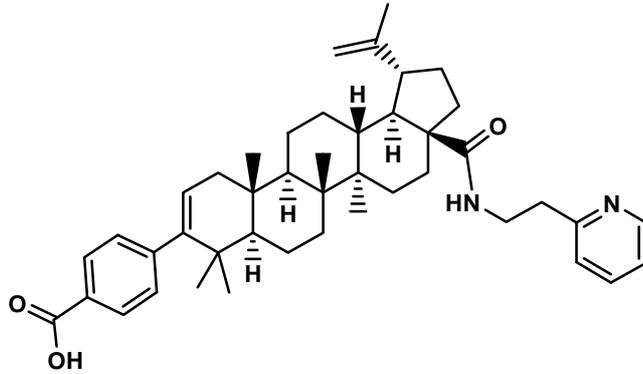
En otra forma de realización preferida se provee un compuesto de la siguiente Fórmula Ia, en donde X es un anillo de fenilo e Y es -COOH en la posición para:

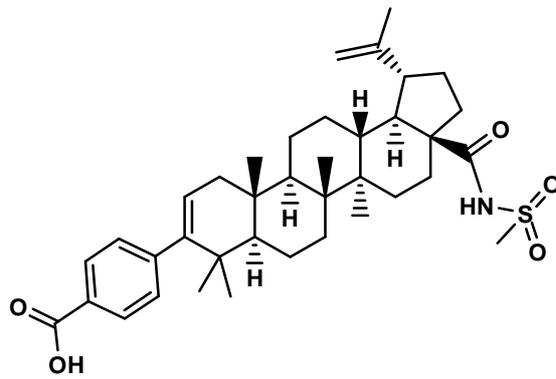
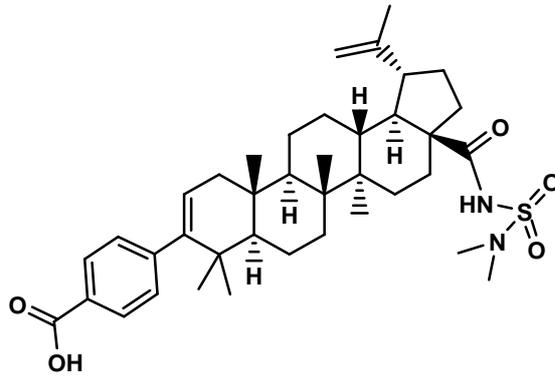
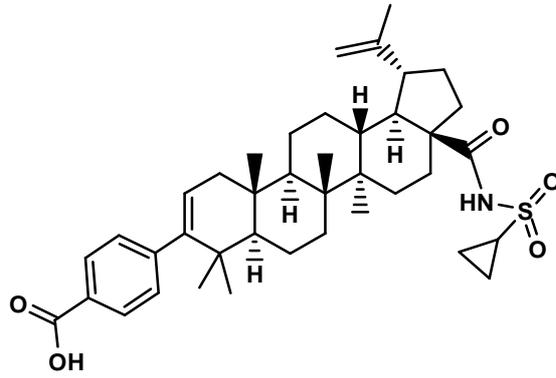
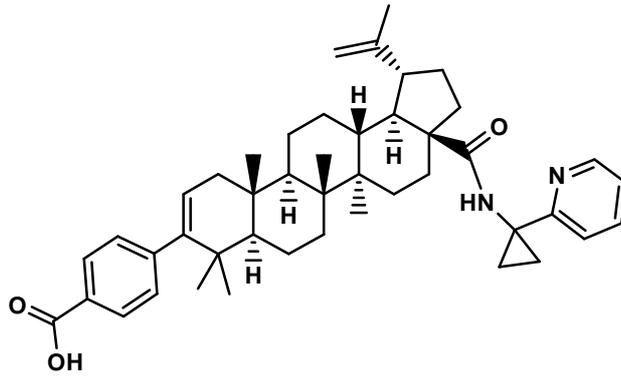


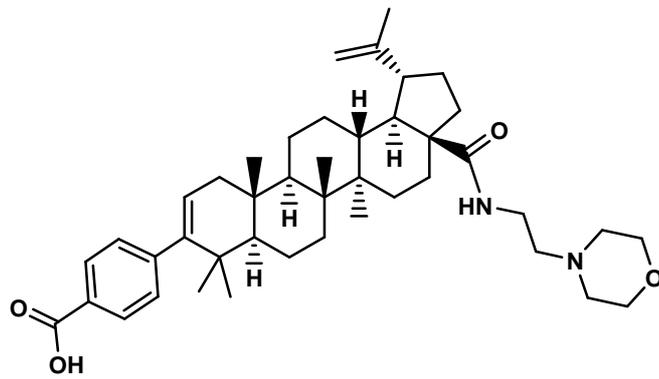
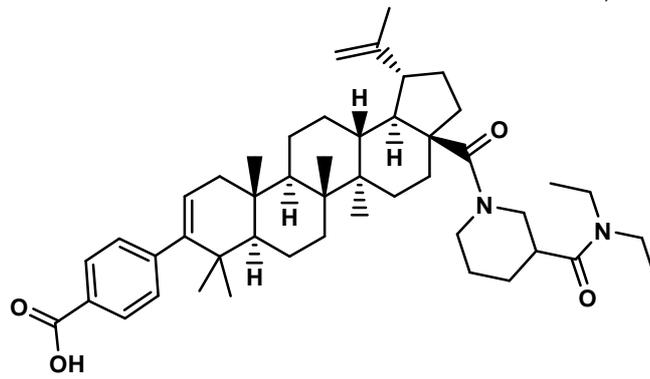
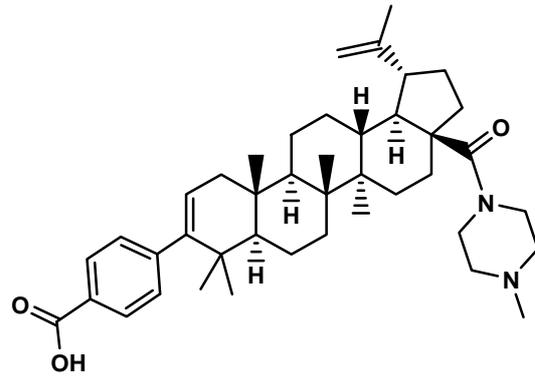
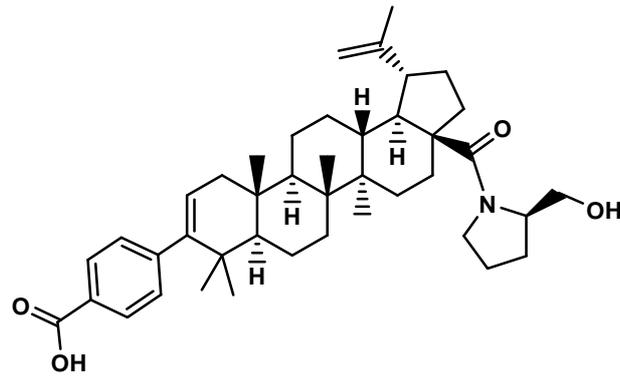
Fórmula Ia

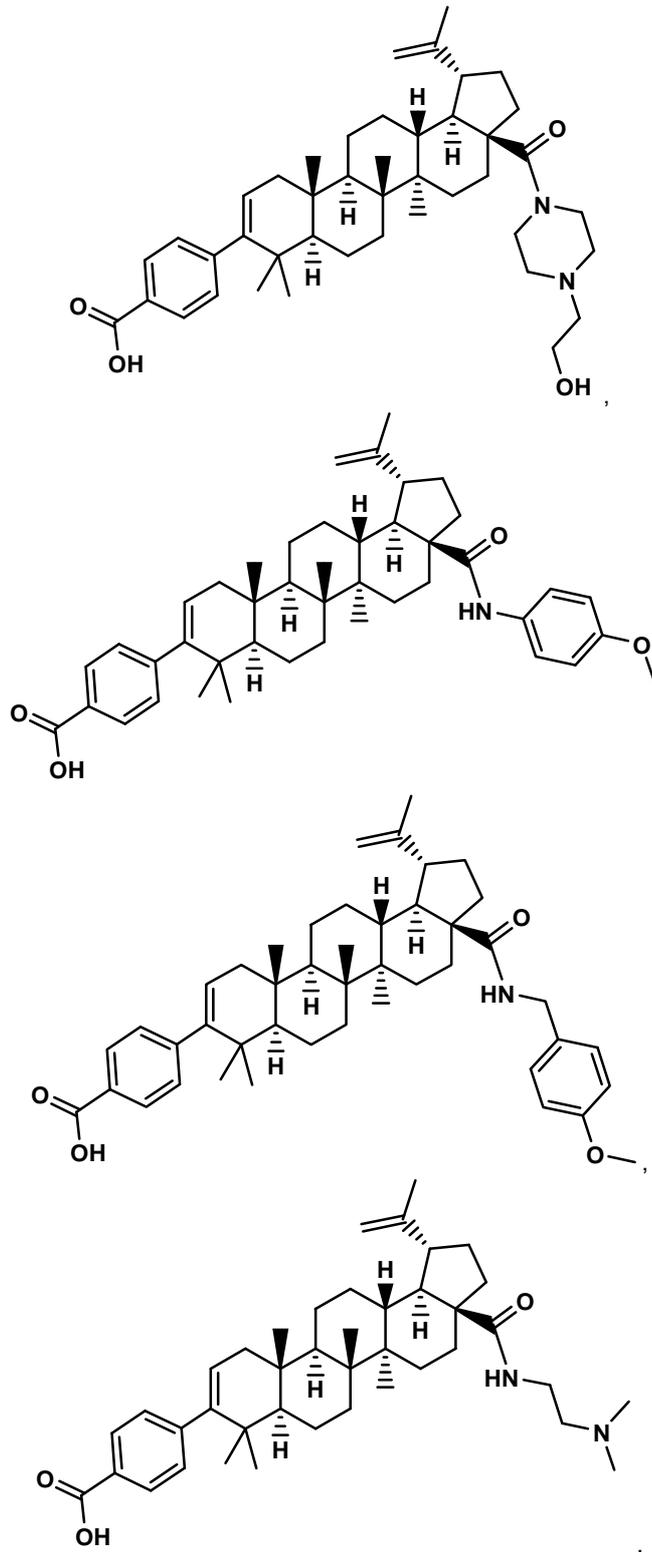
En esta forma de realización, también se prefiere que A sea al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₃ y -alcoxi C₁₋₃. En particular, se prefiere que A sea al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -flouro, -Cloro, -OH, -metilo y -metoxi.

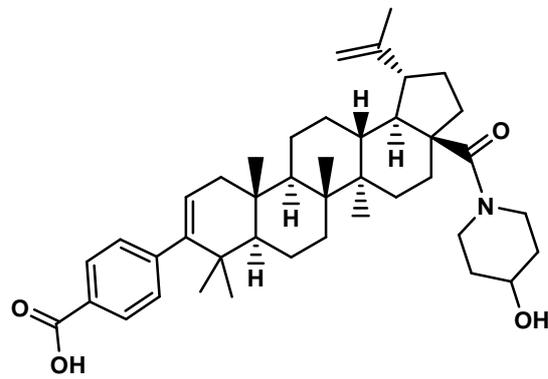
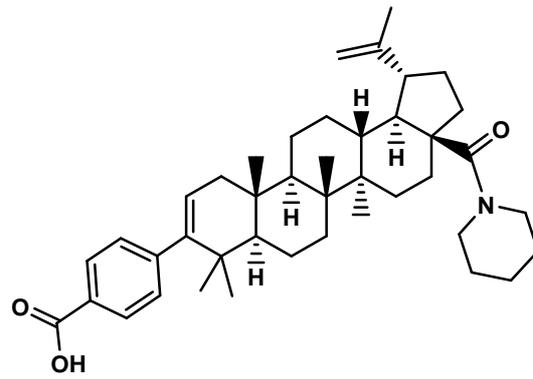
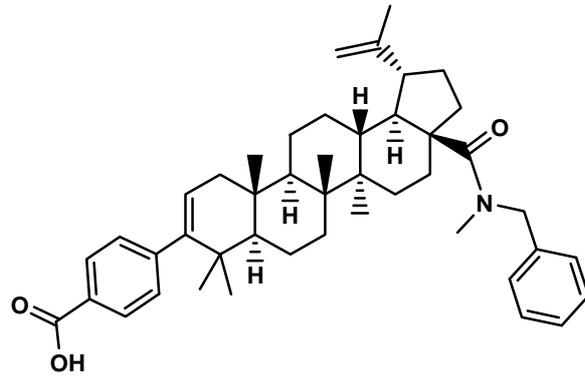
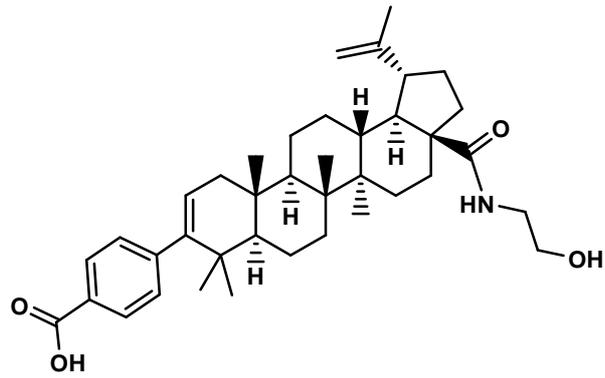
5 Otros compuestos abarcados por la Fórmula I que se prefieren como parte de la invención incluyen

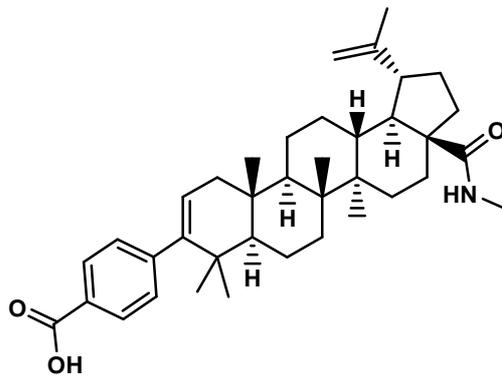
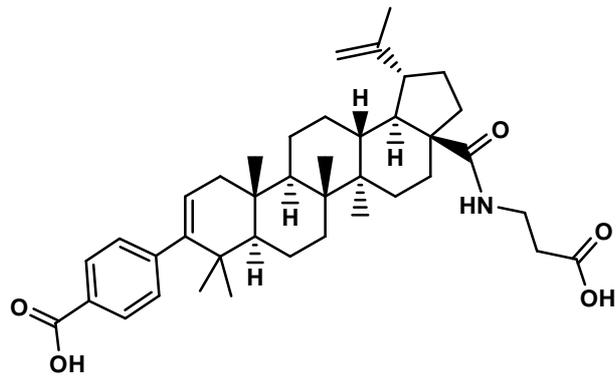
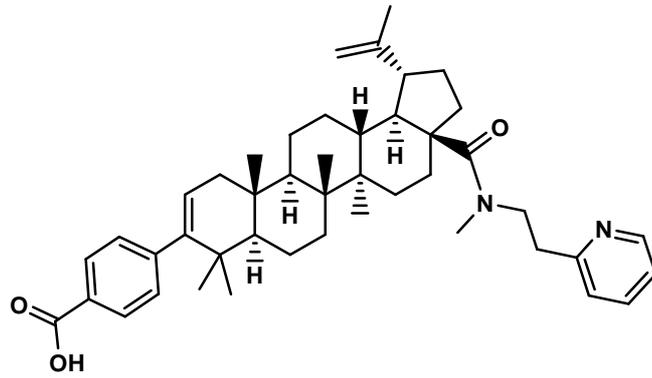
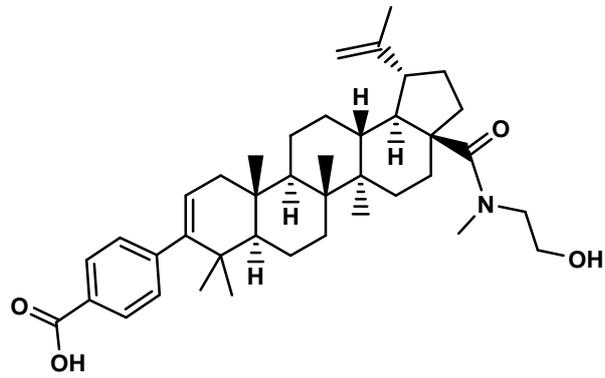


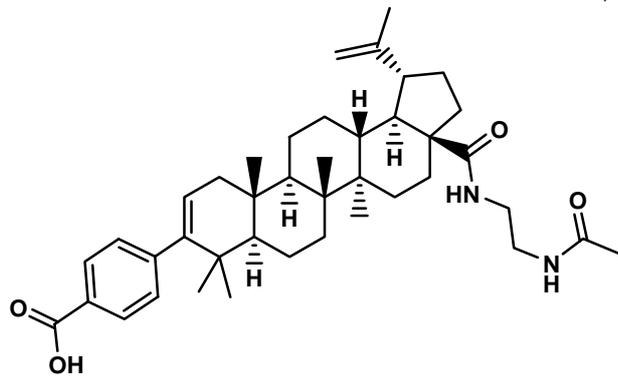
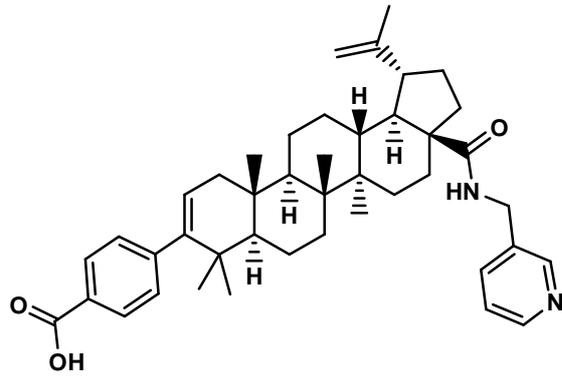
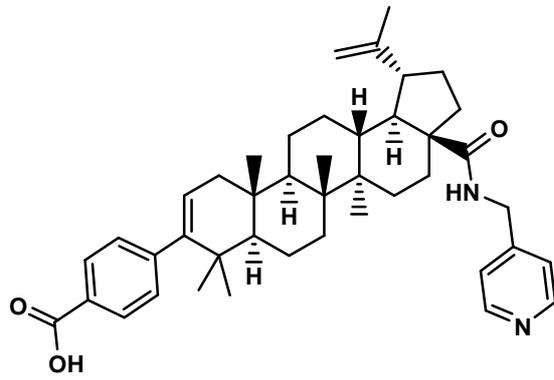
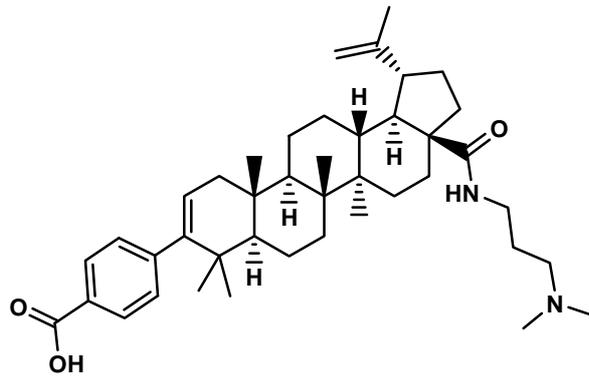


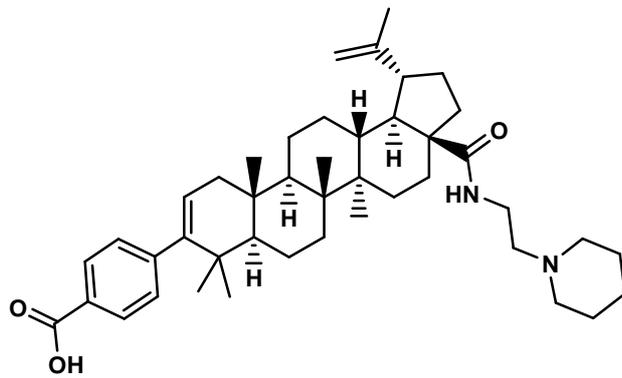
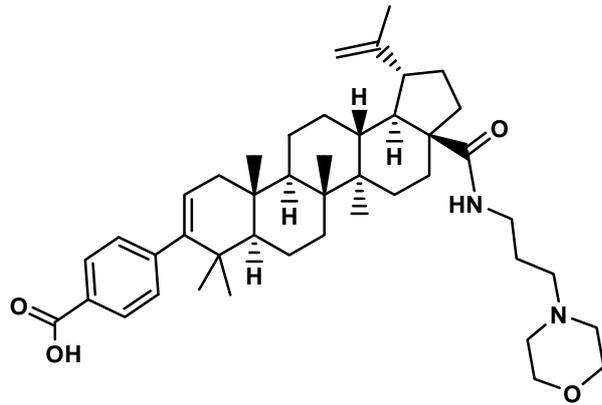
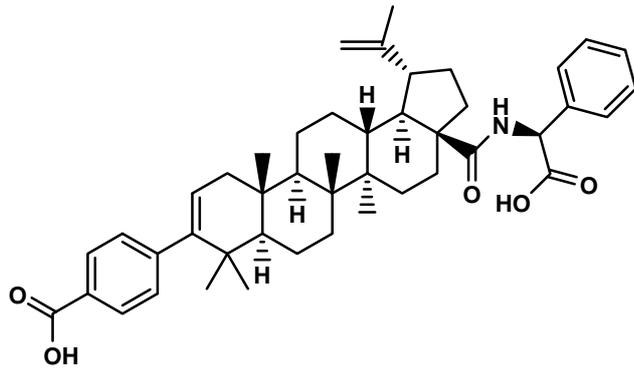
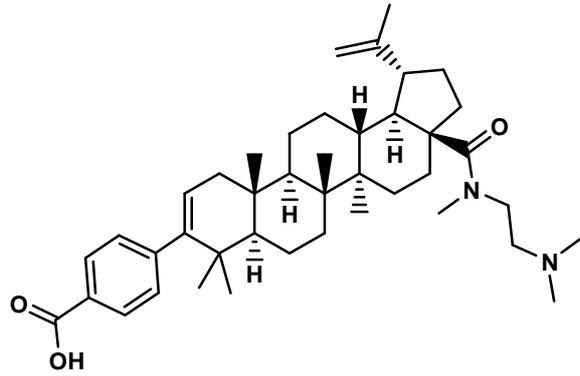


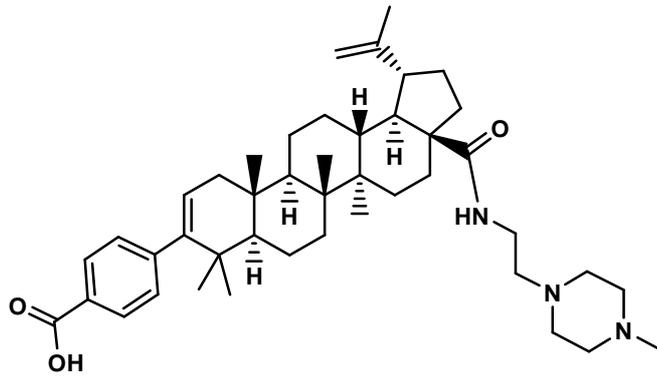
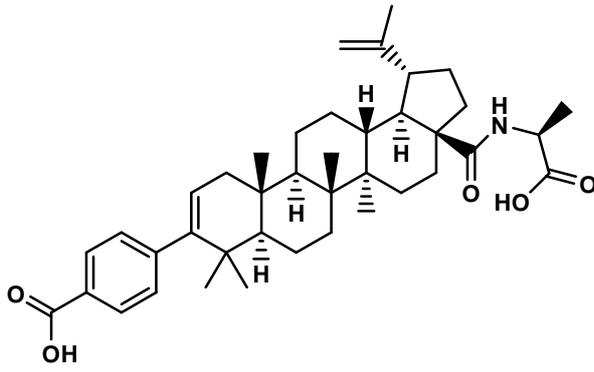
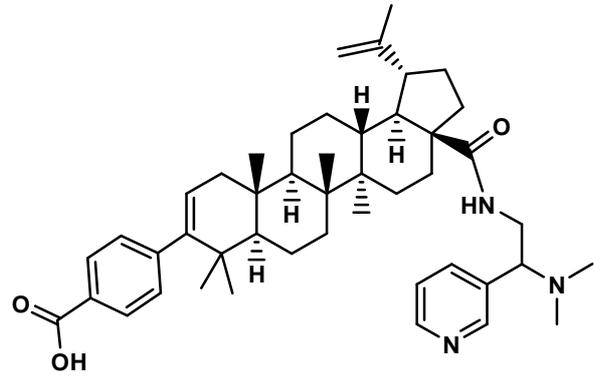
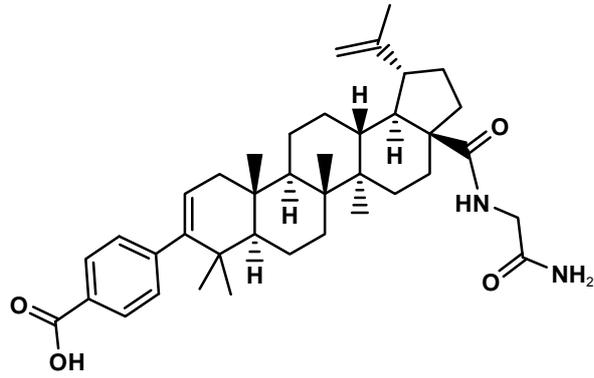


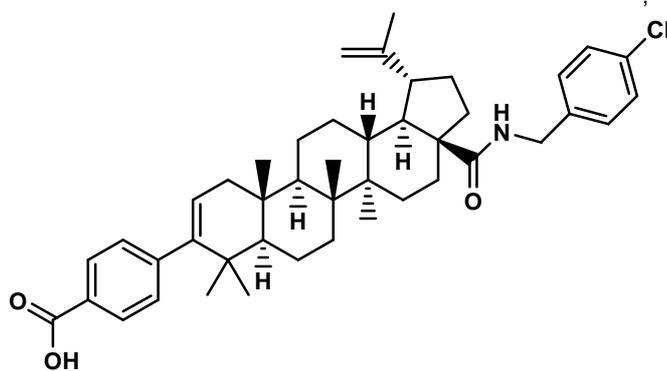
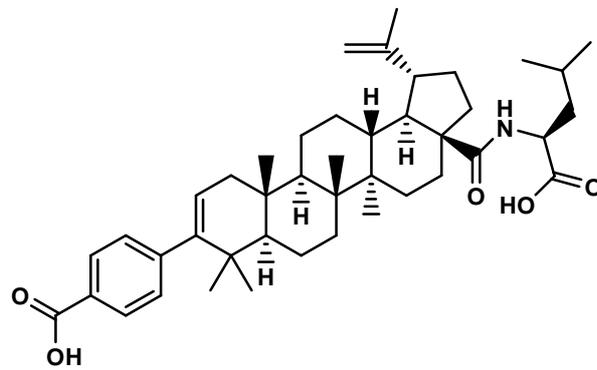
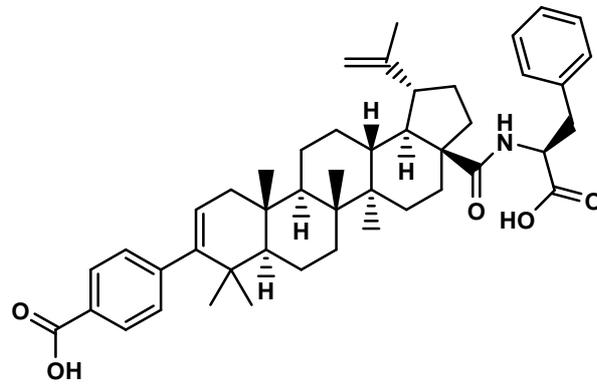
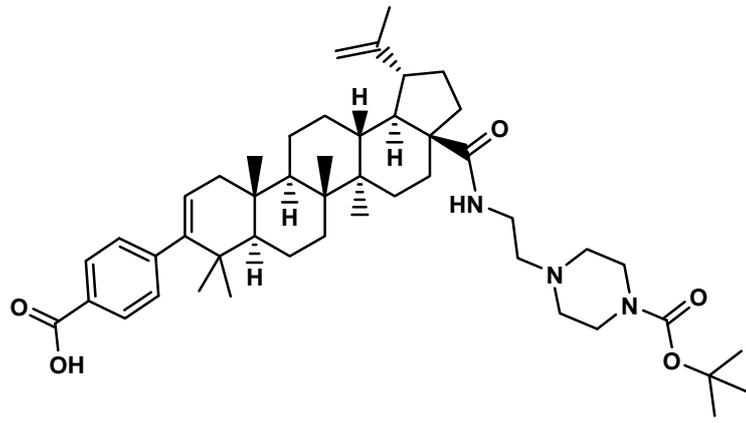


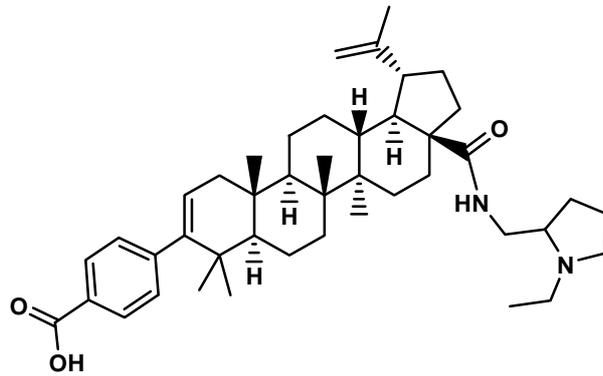
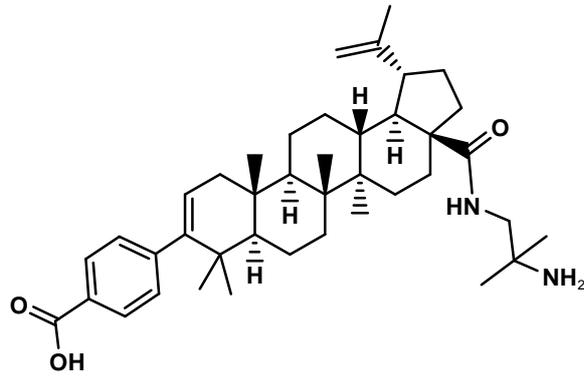
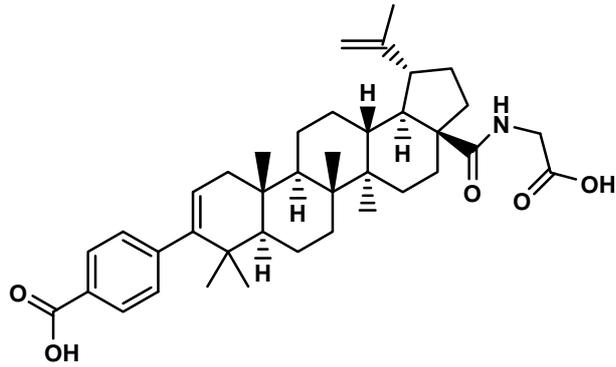
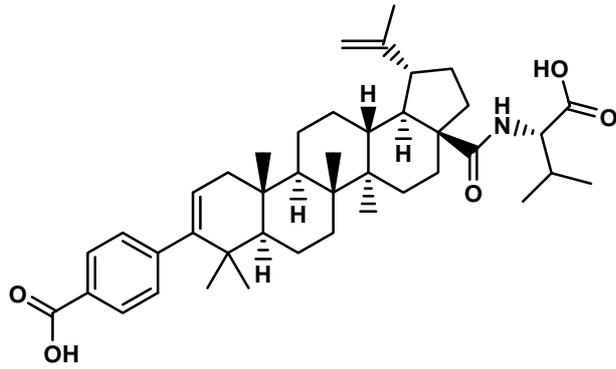


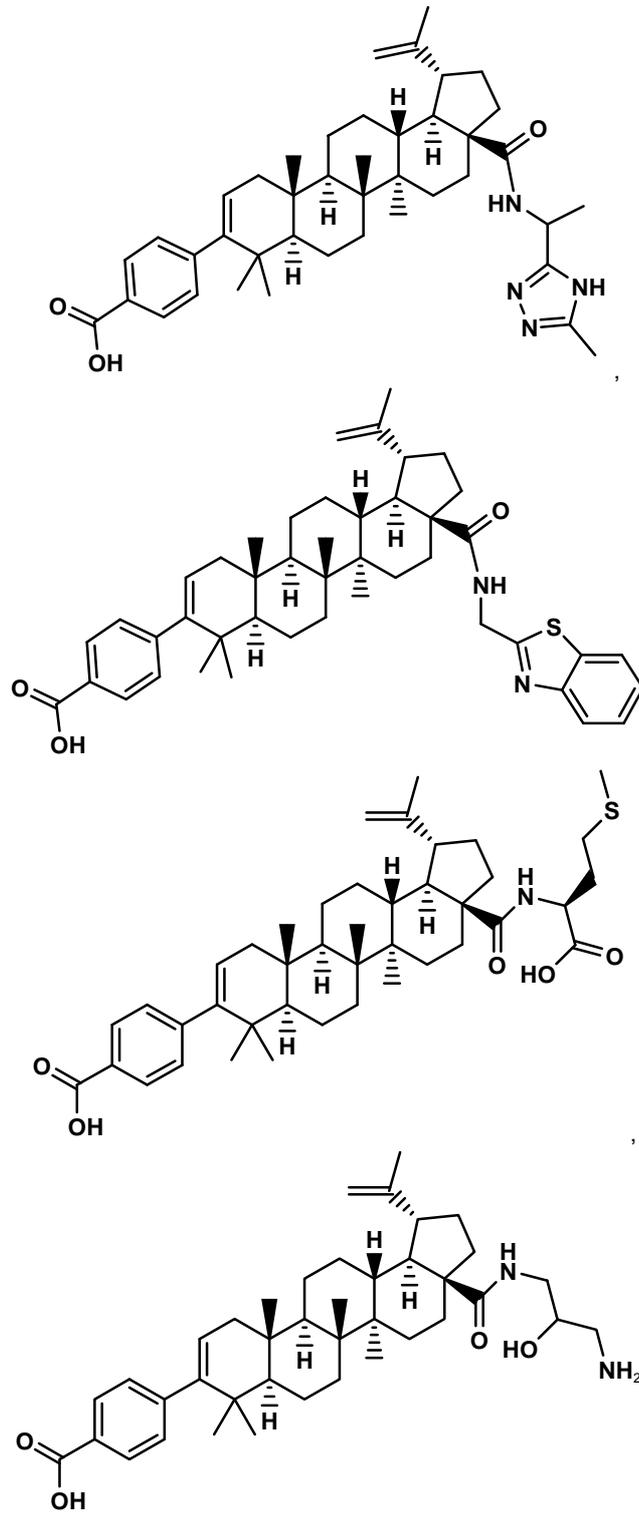


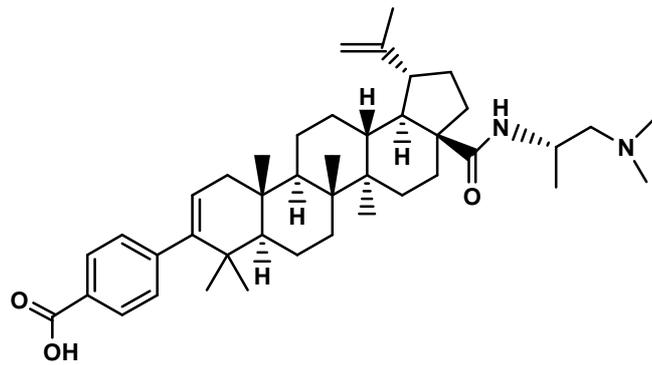
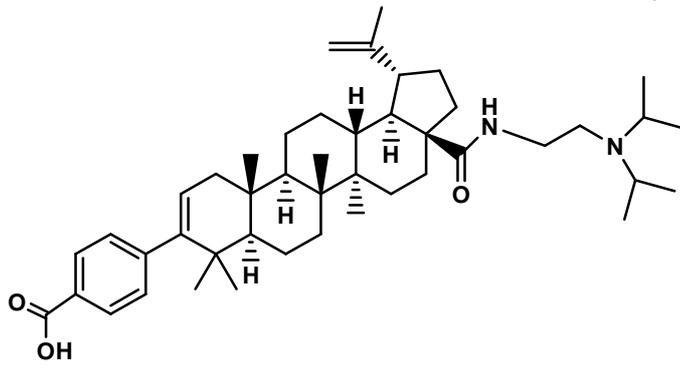
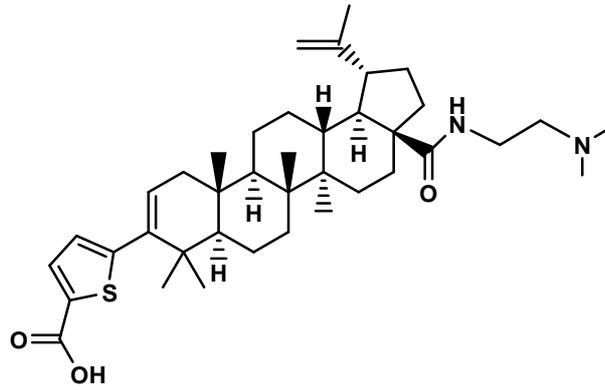
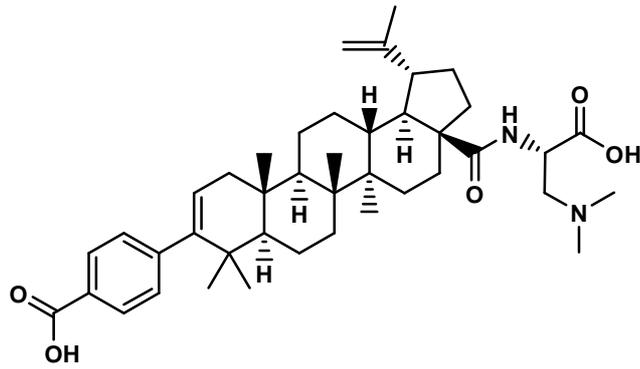


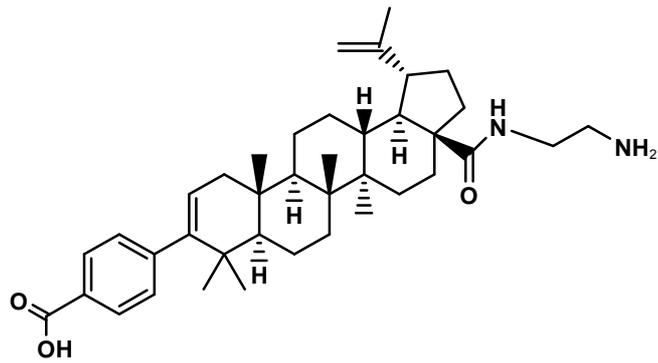
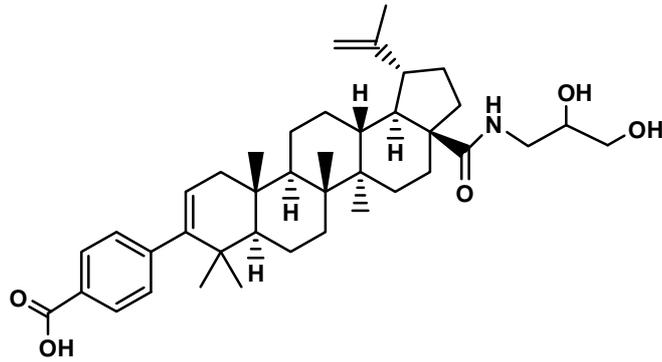
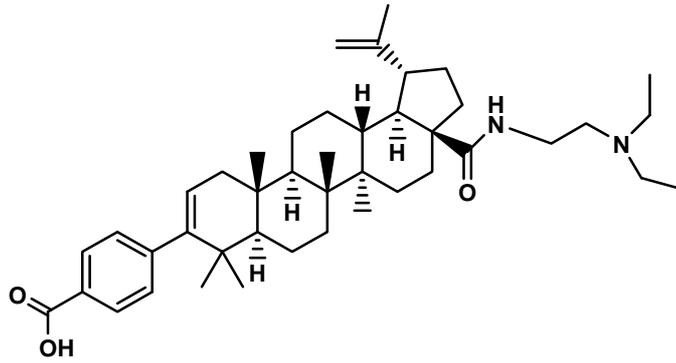
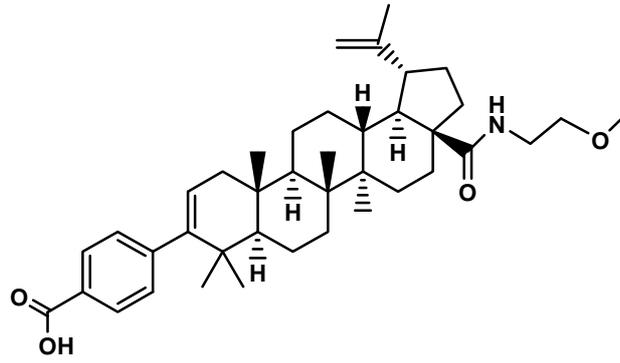


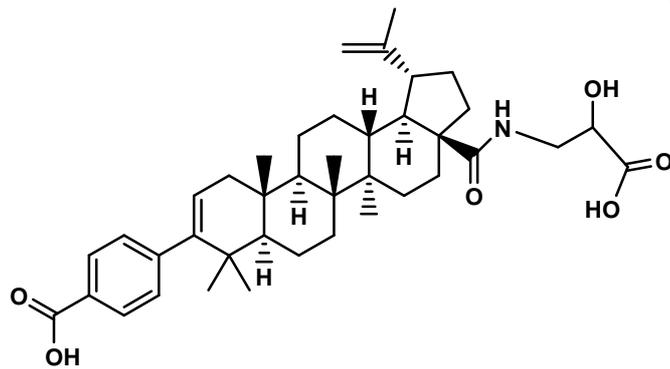
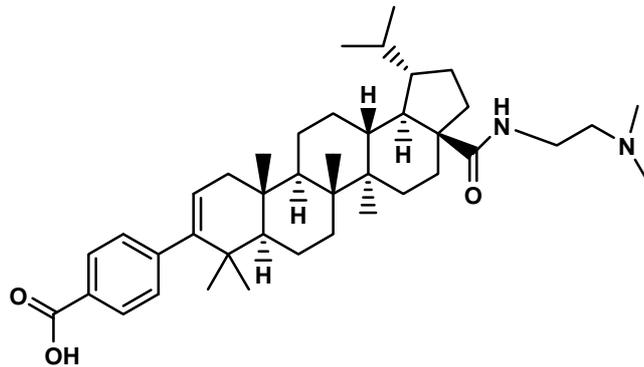
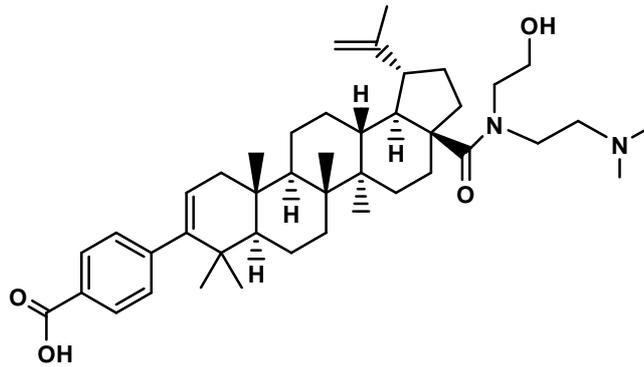
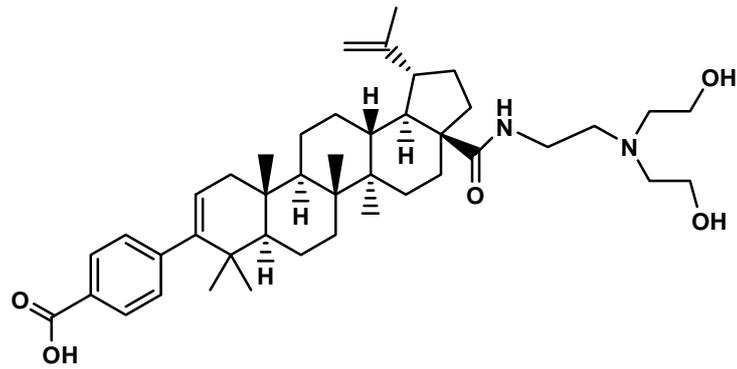


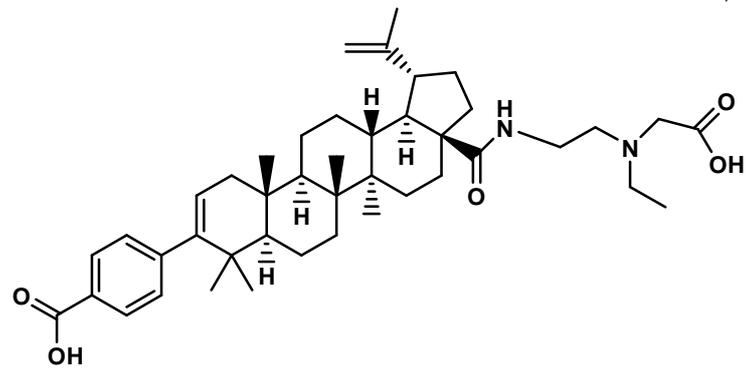
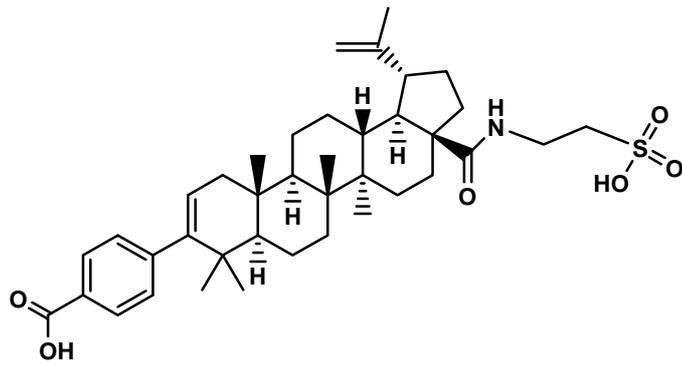
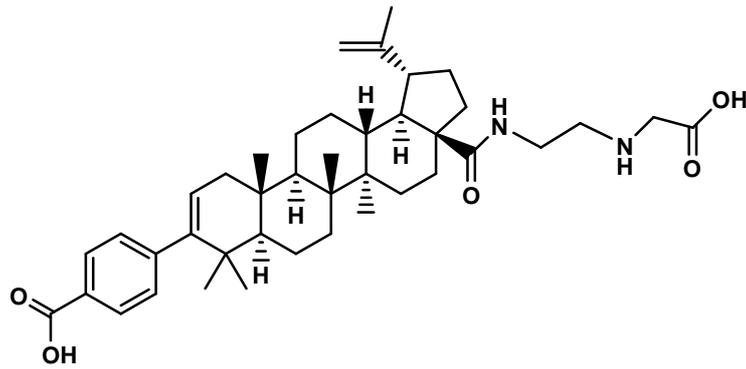
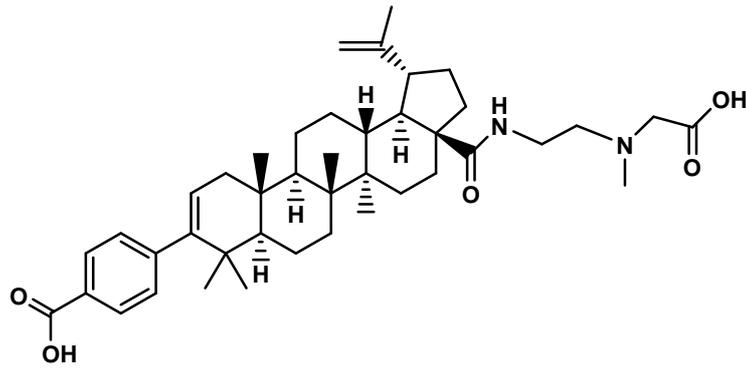


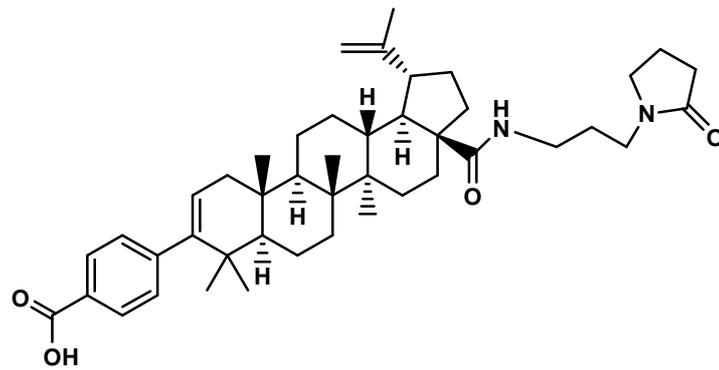
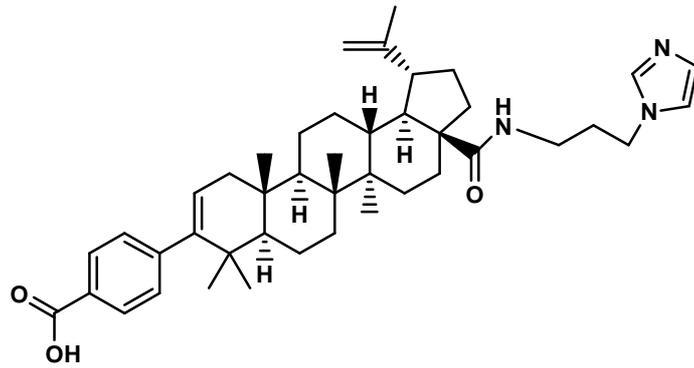
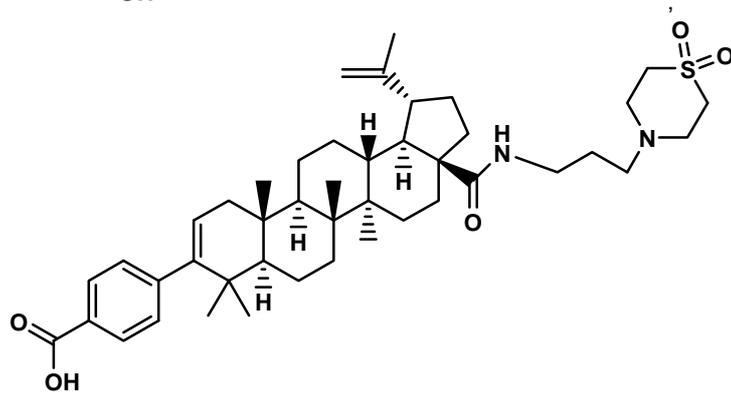
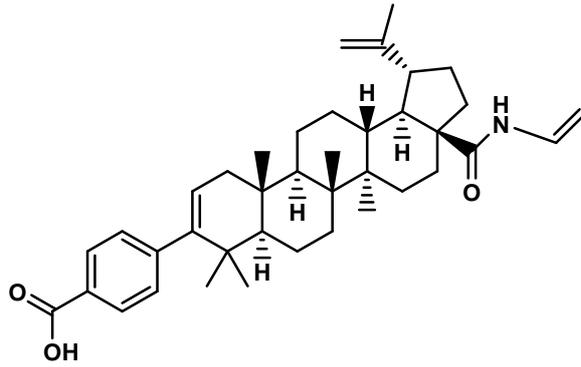


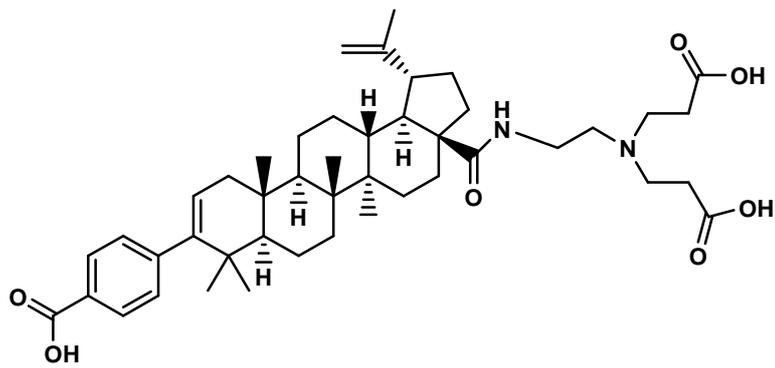
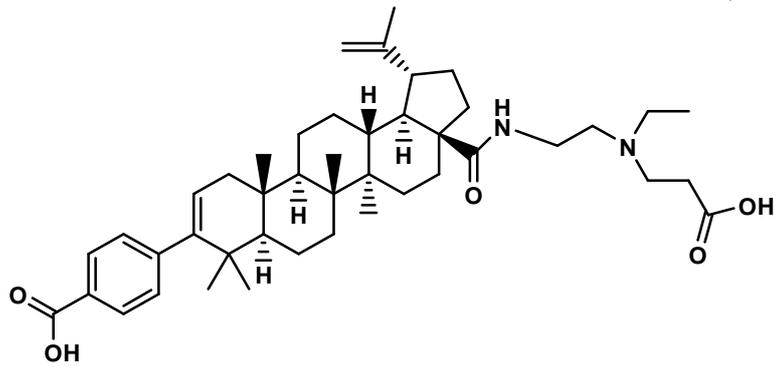
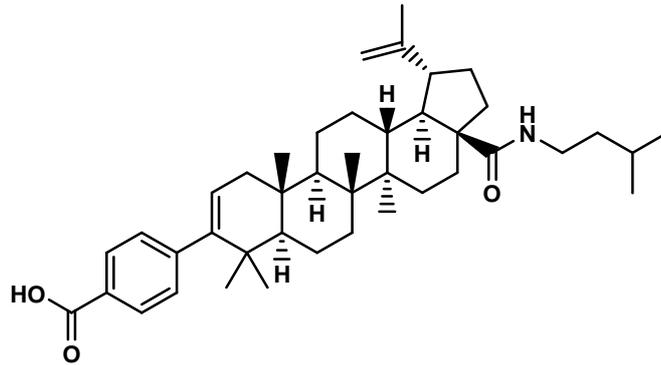
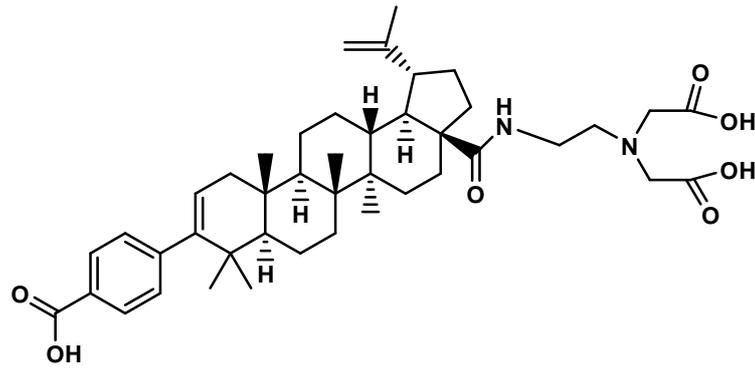


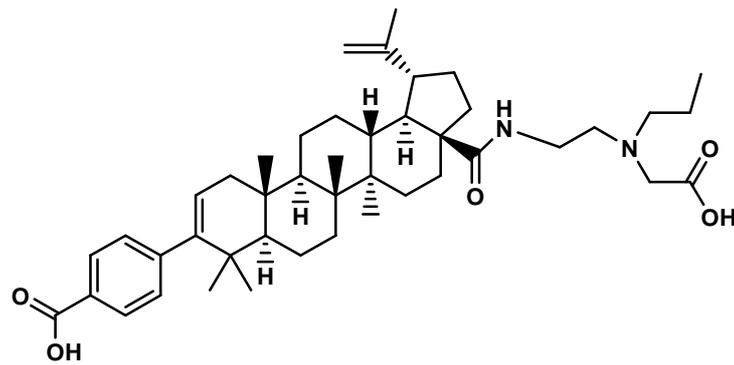
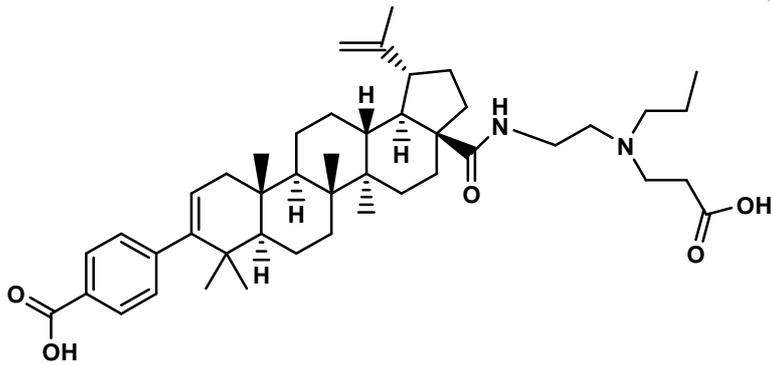
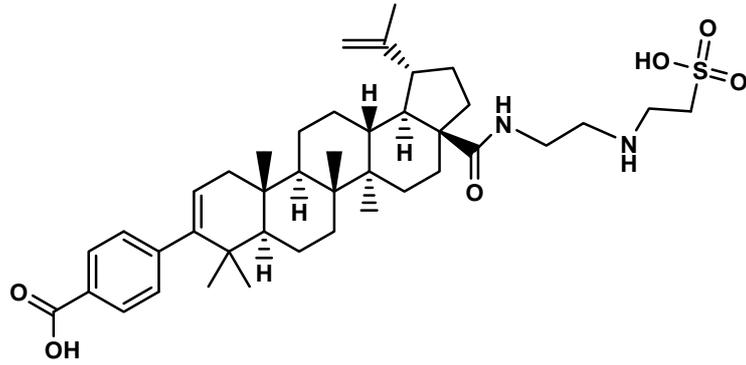
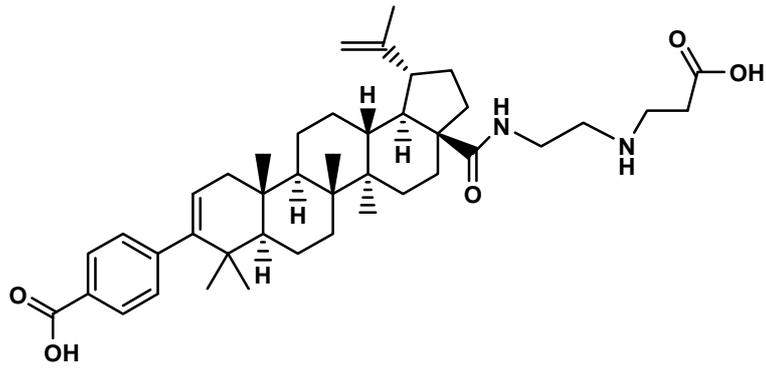


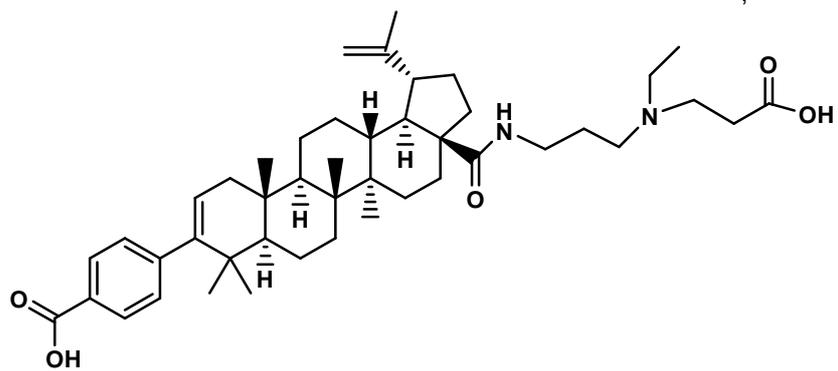
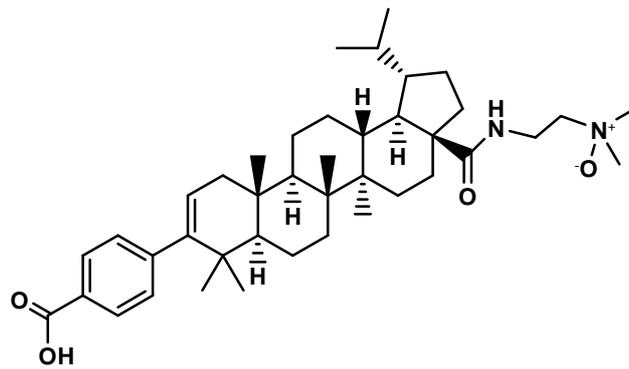
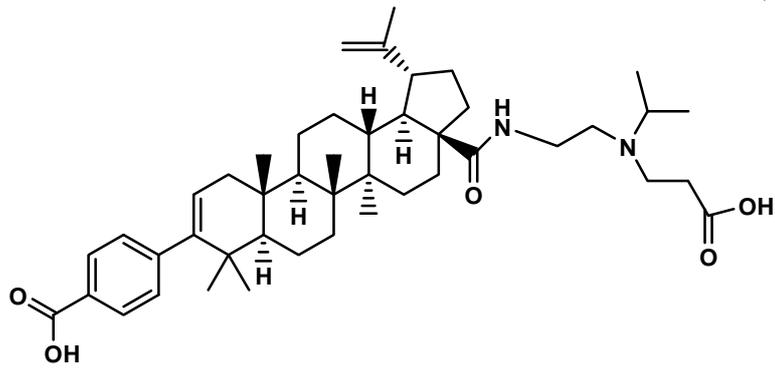
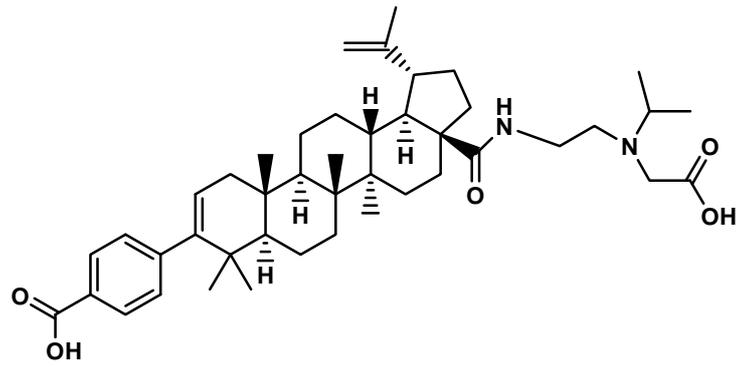


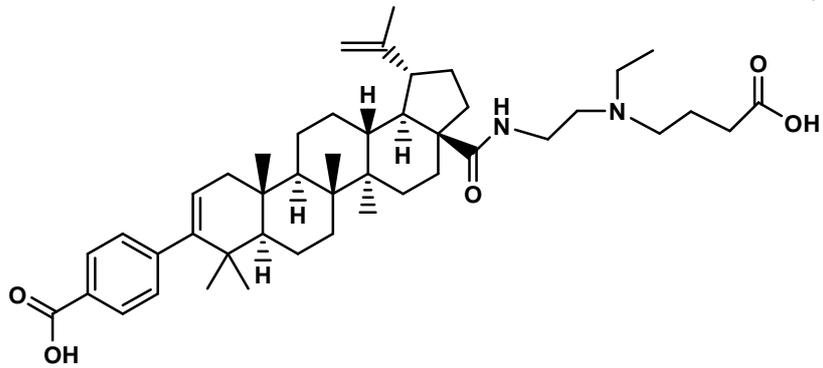
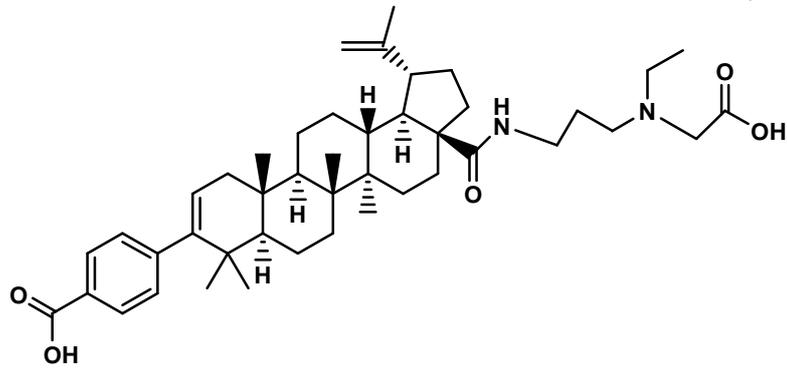
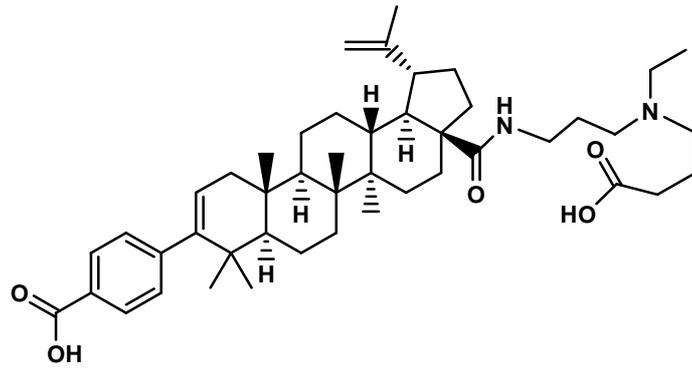
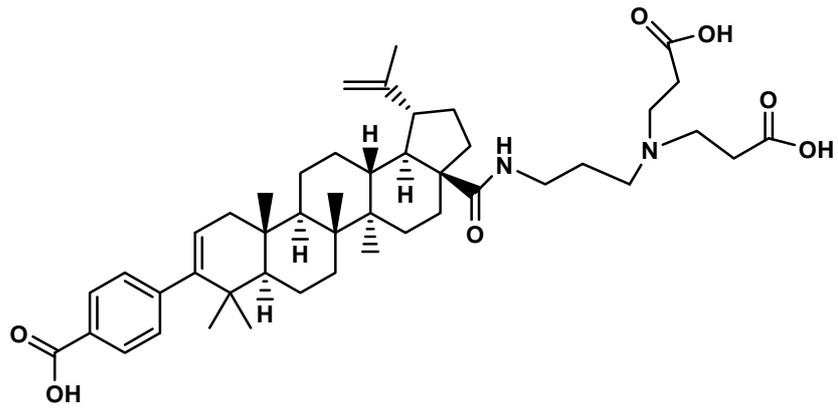


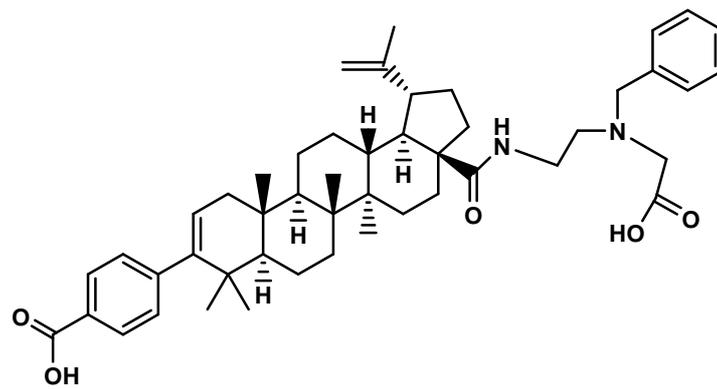
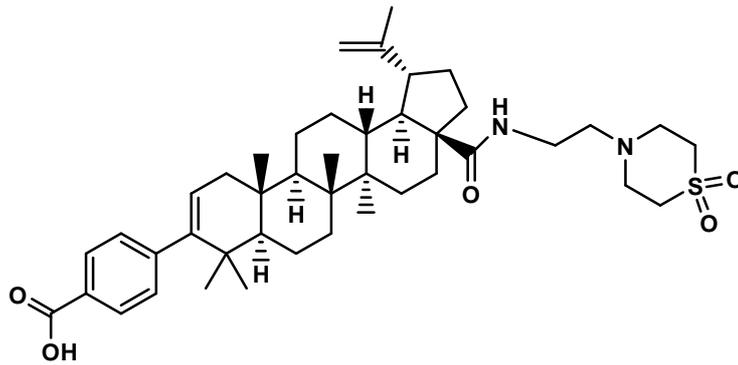
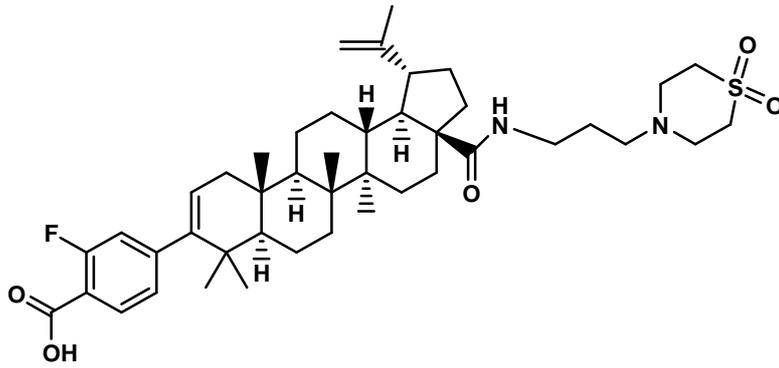
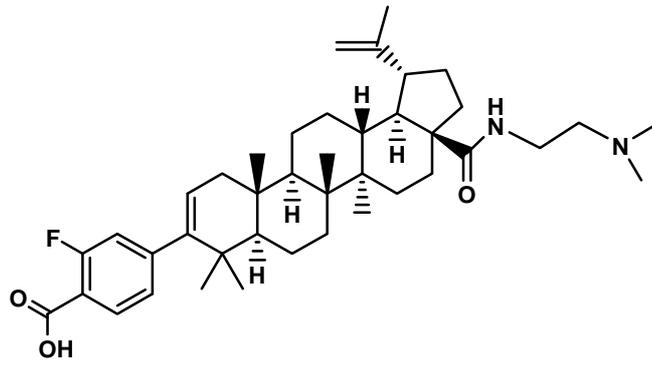


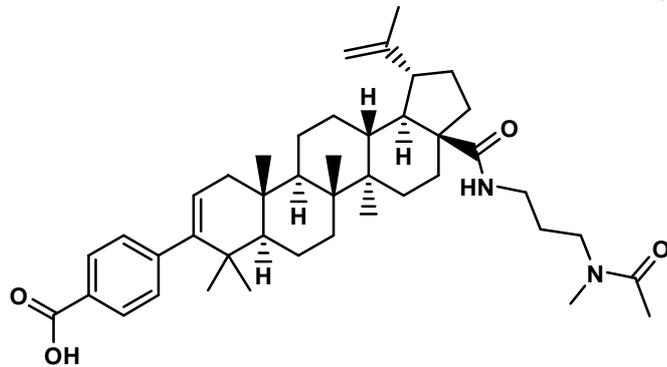
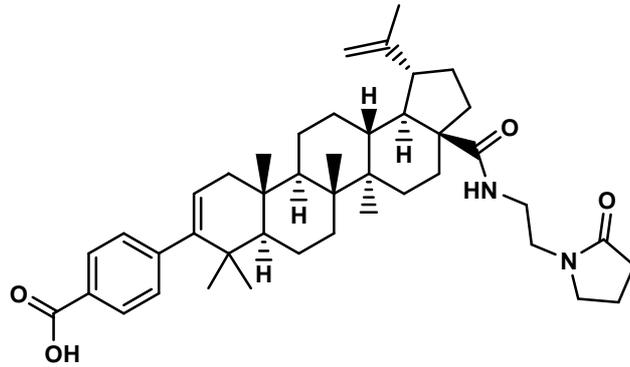
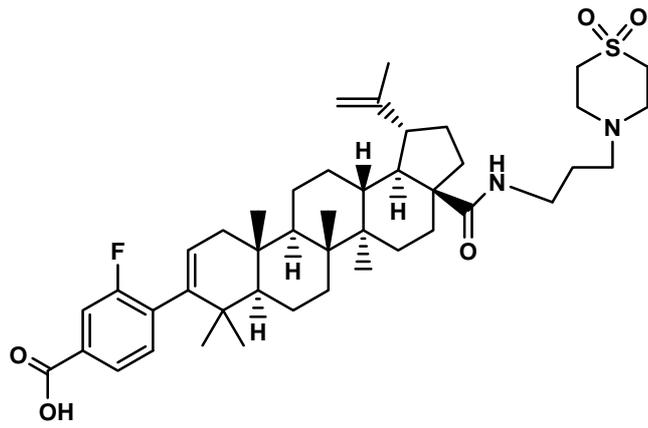
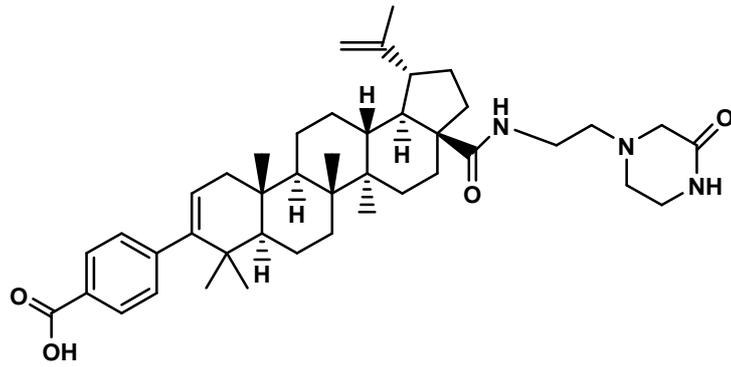


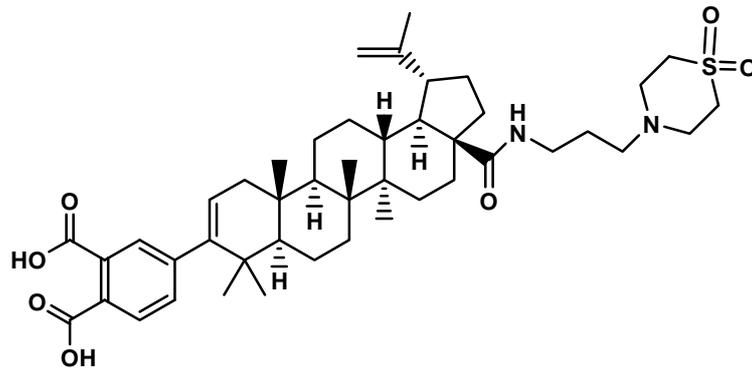
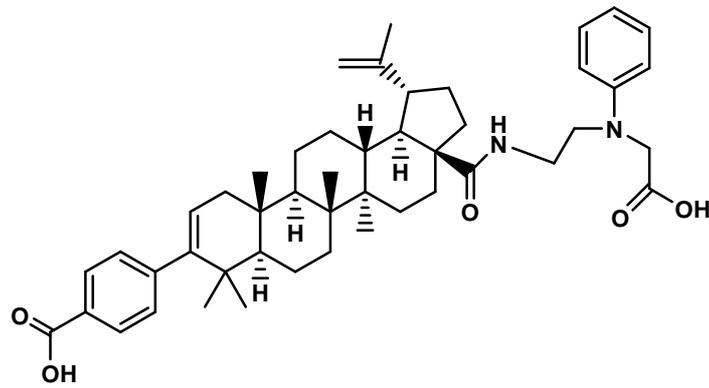
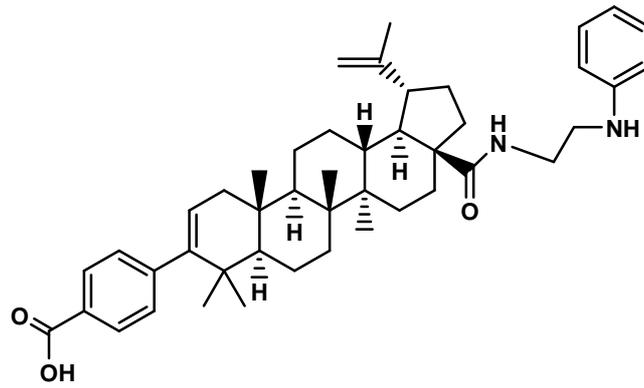
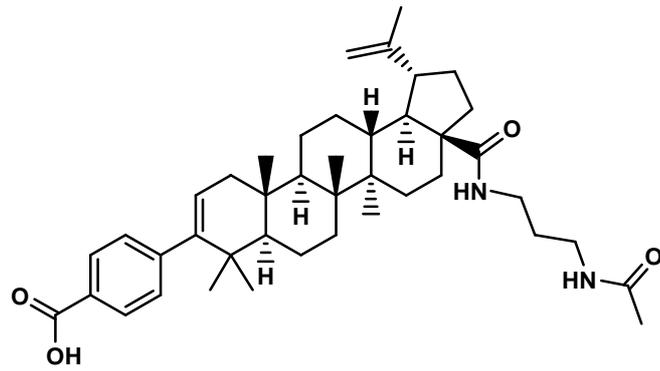


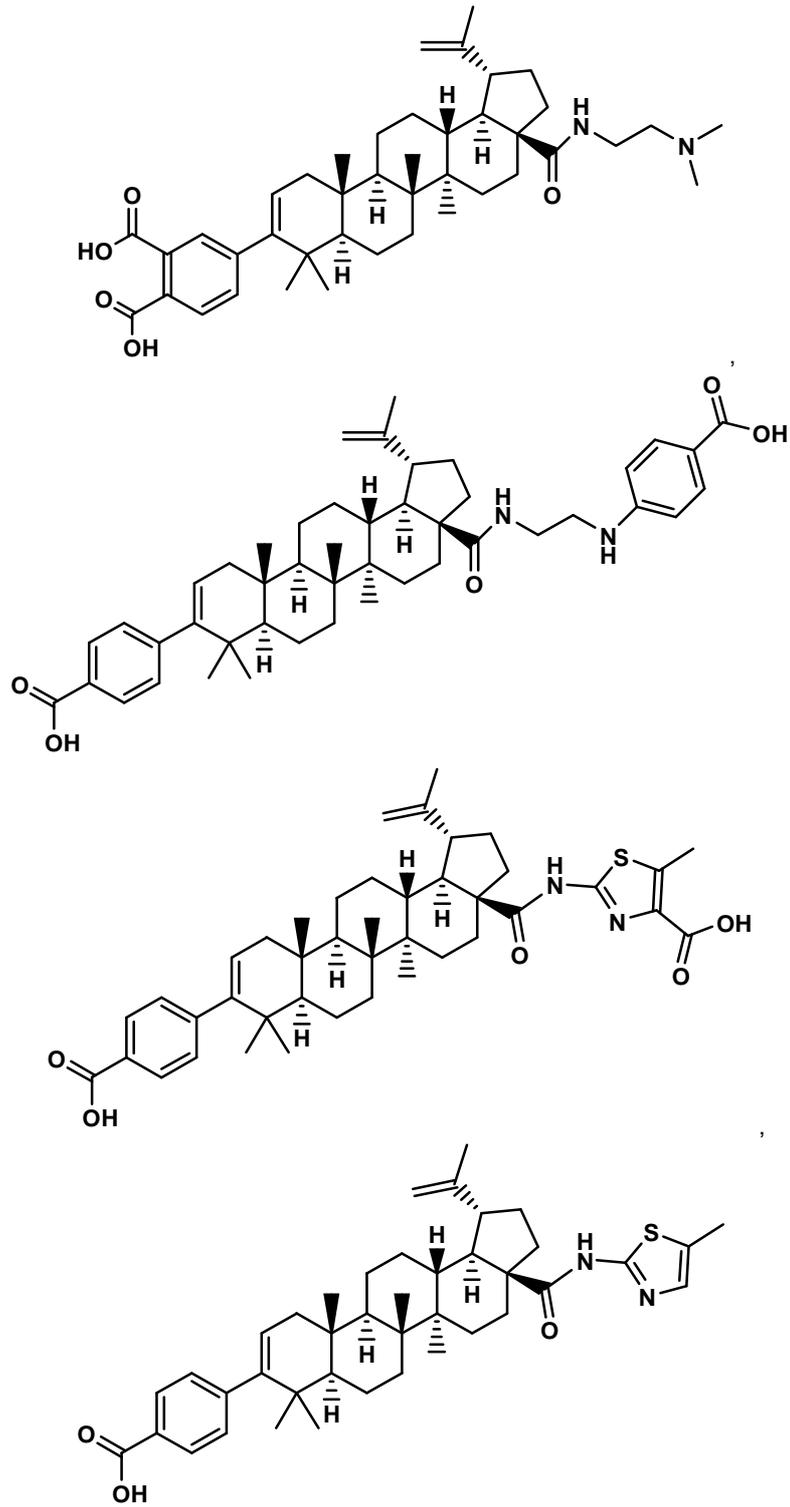


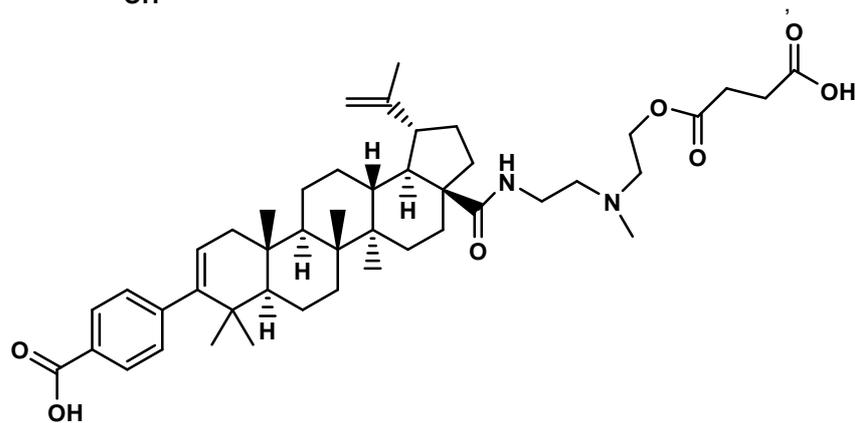
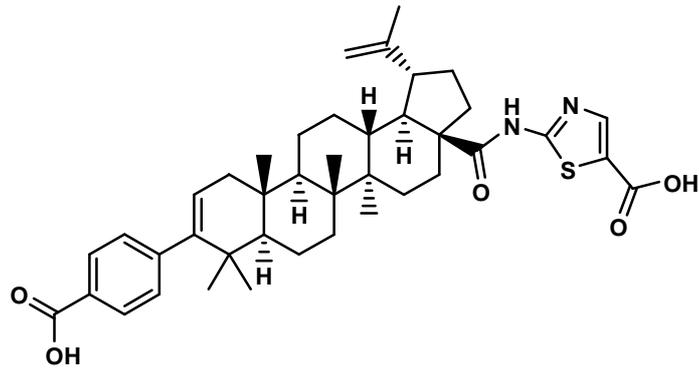
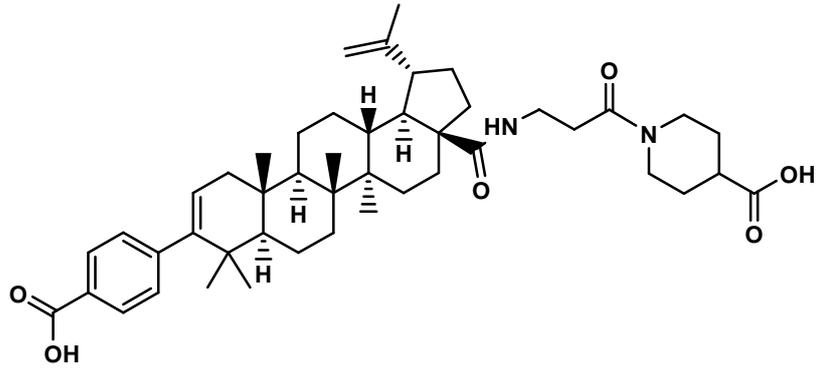
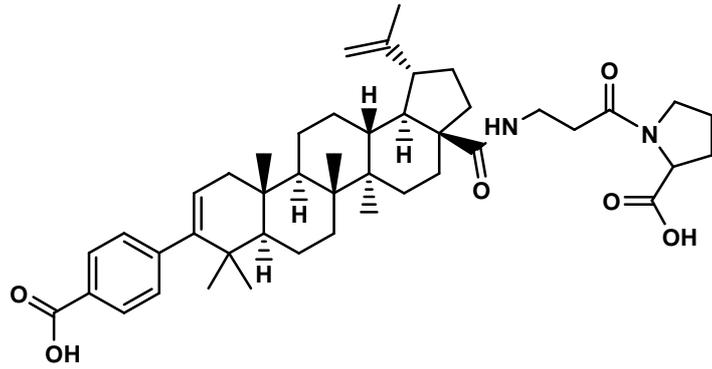


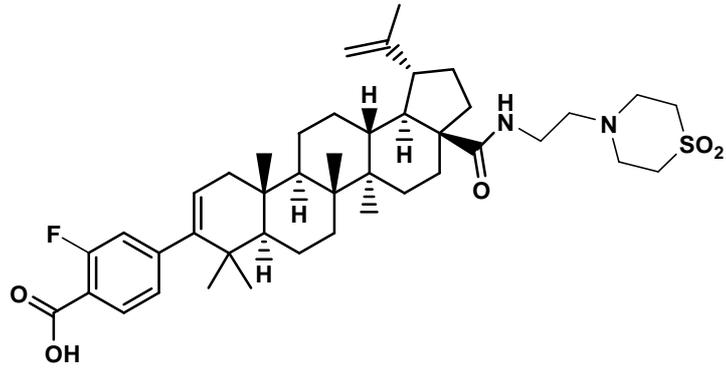
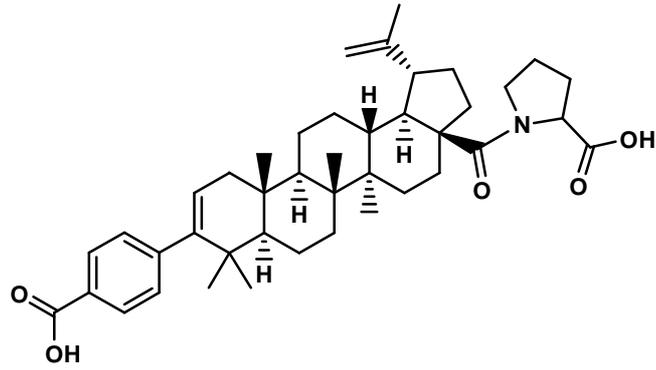
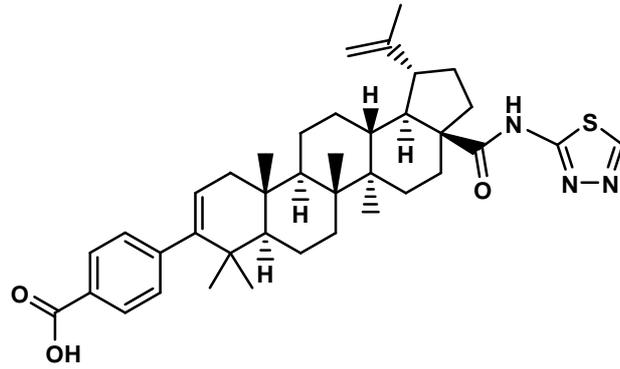




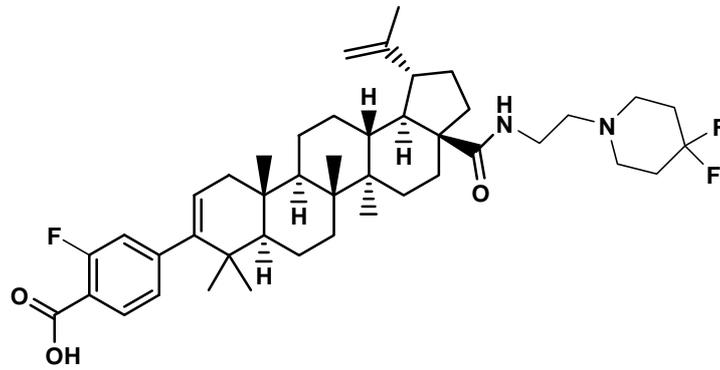


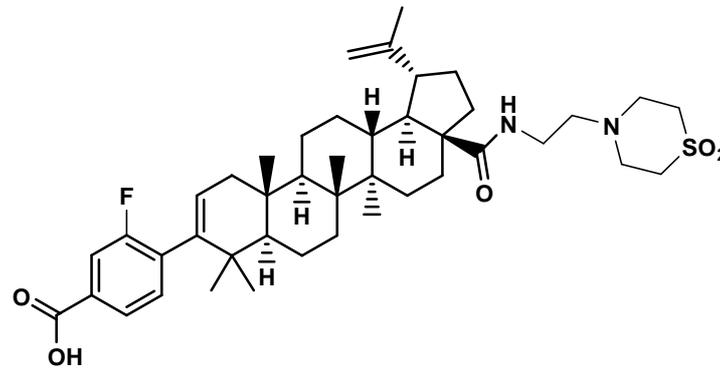
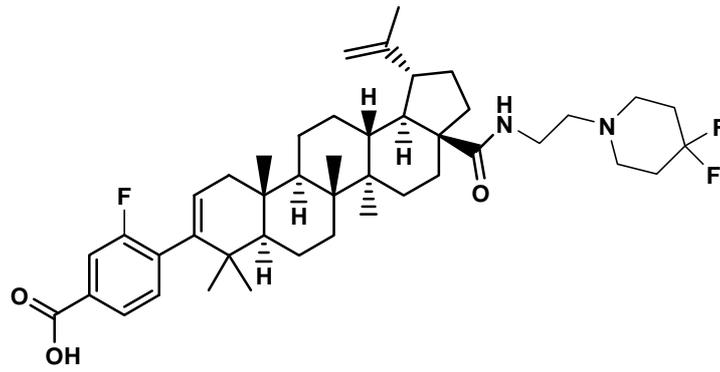
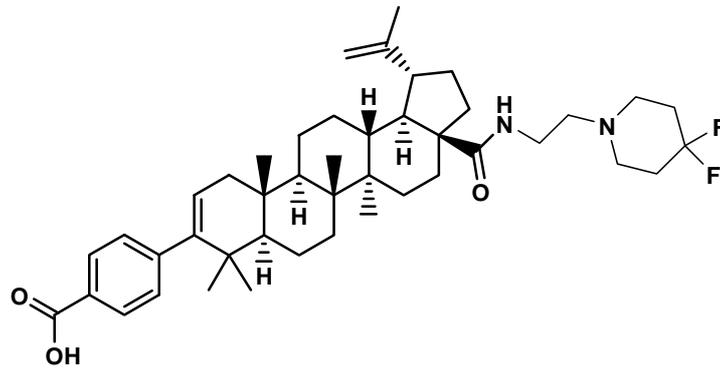




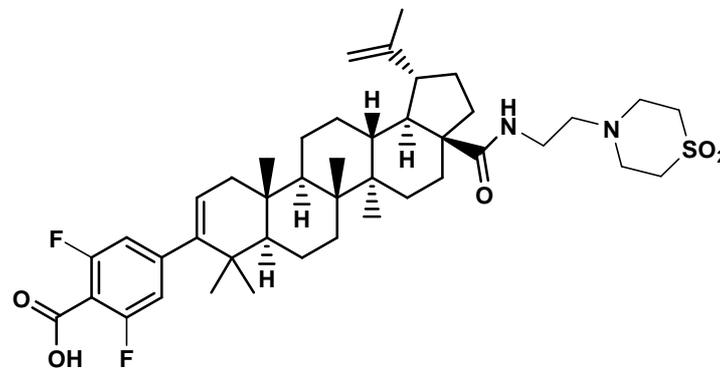


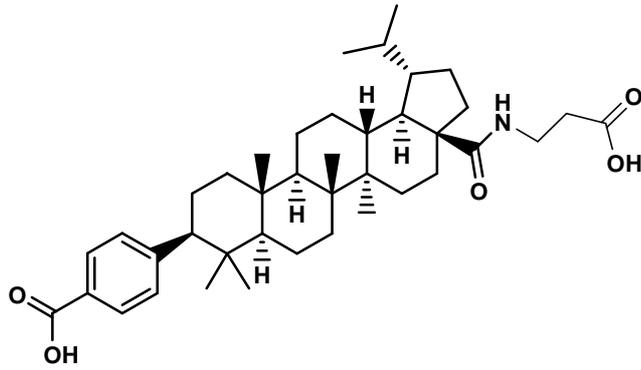
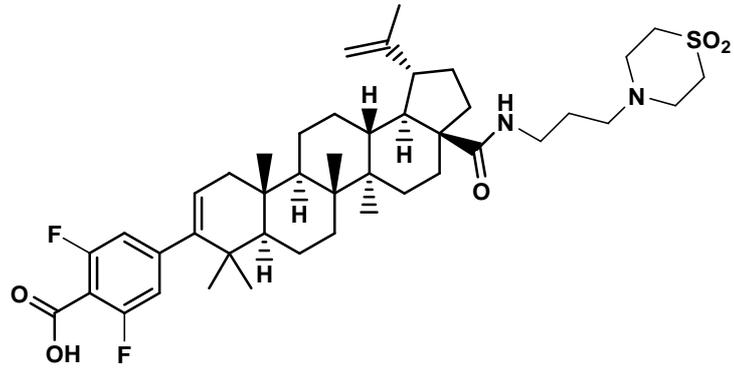
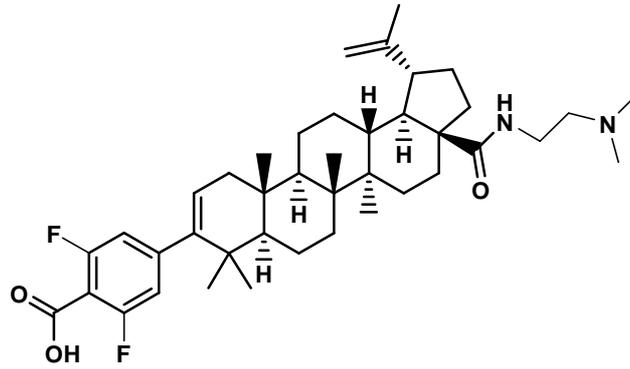
5



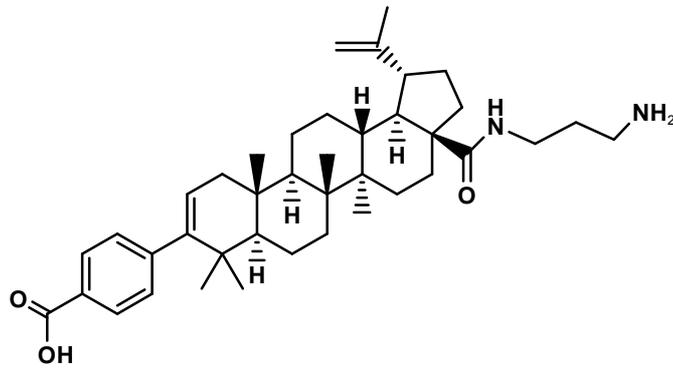


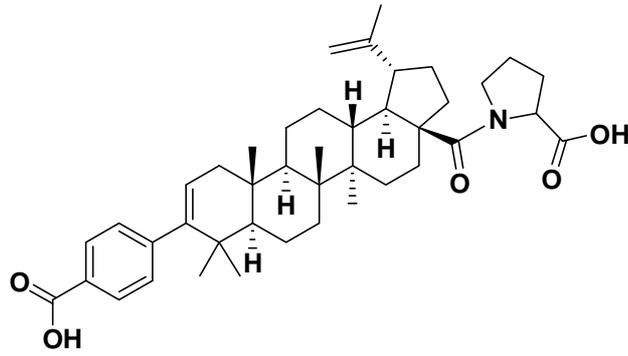
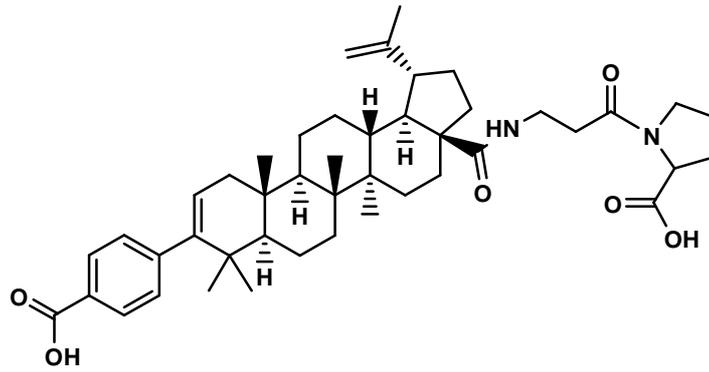
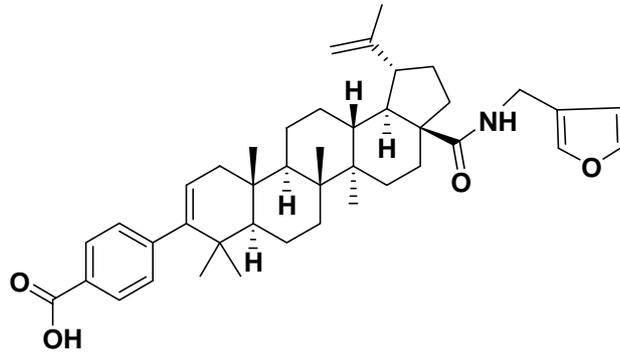
5



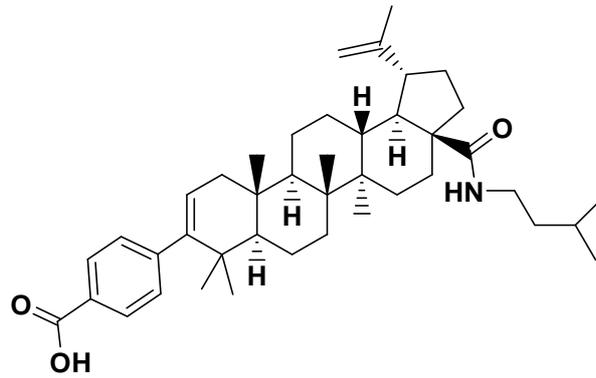


5

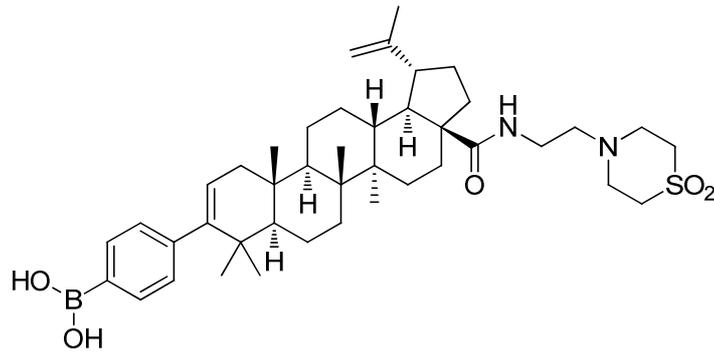




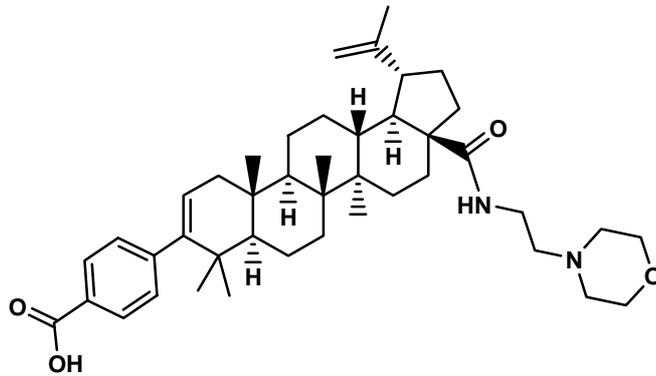
5



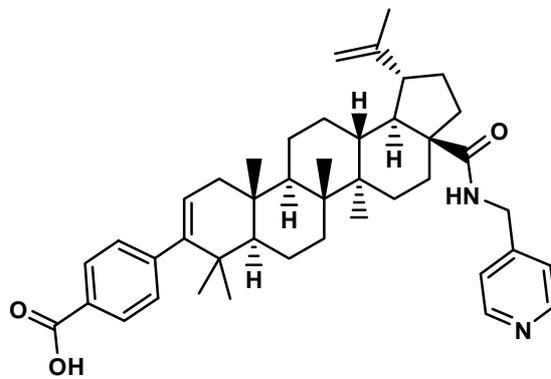
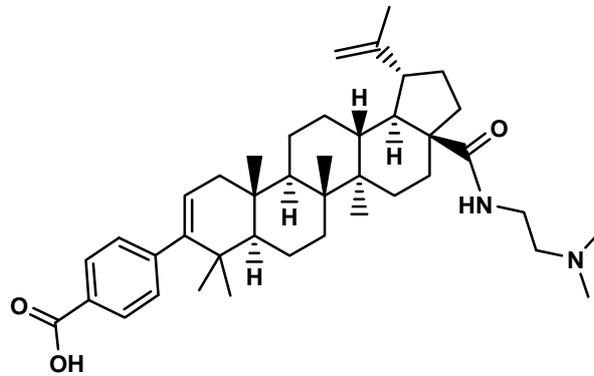
y



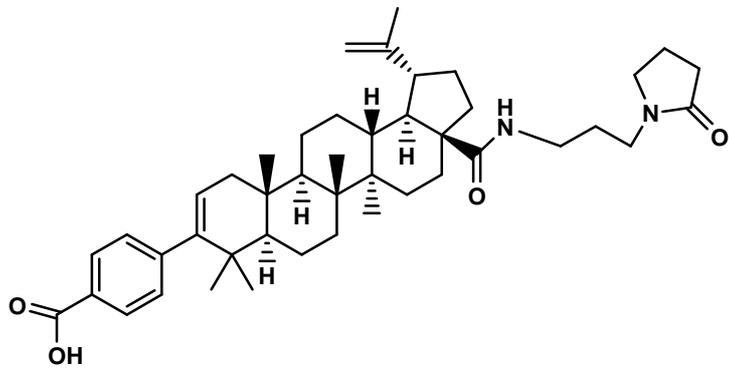
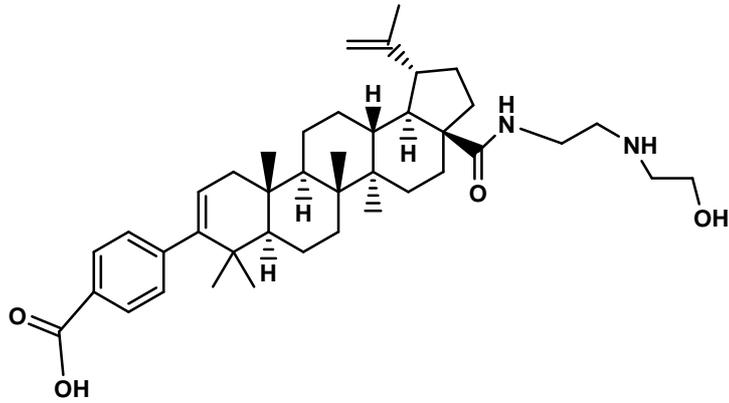
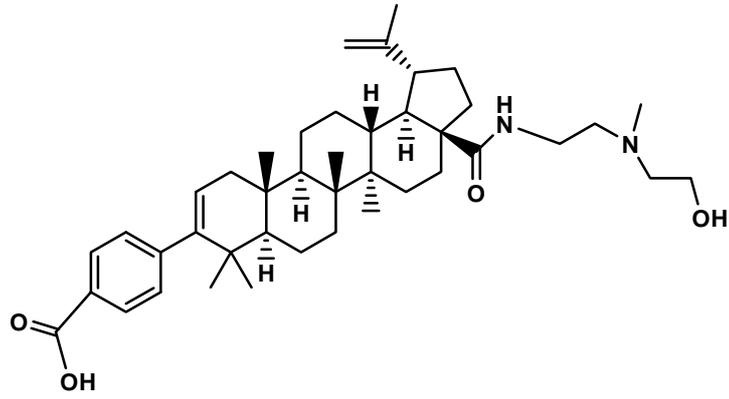
De los compuestos anteriores, se prefieren en particular los siguientes:



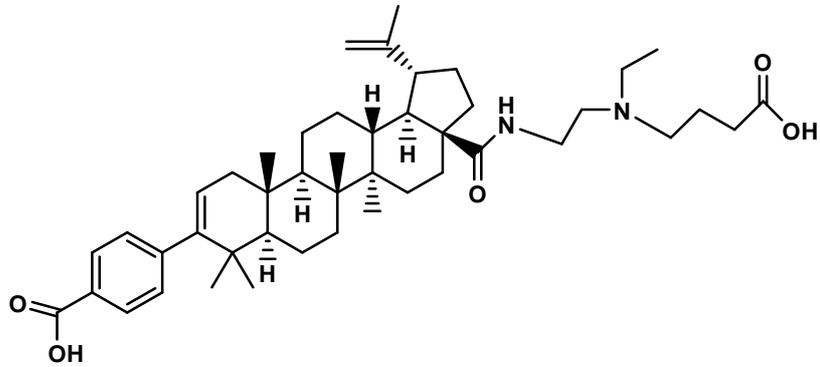
5

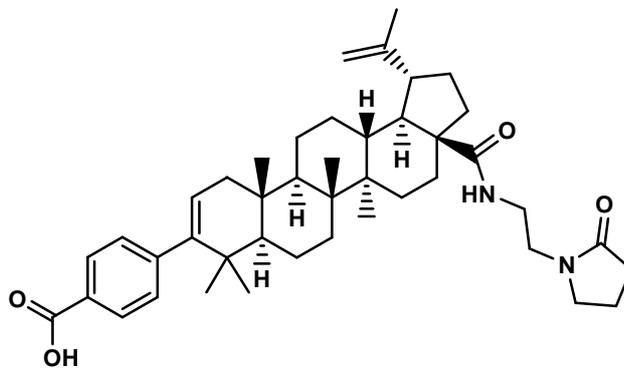
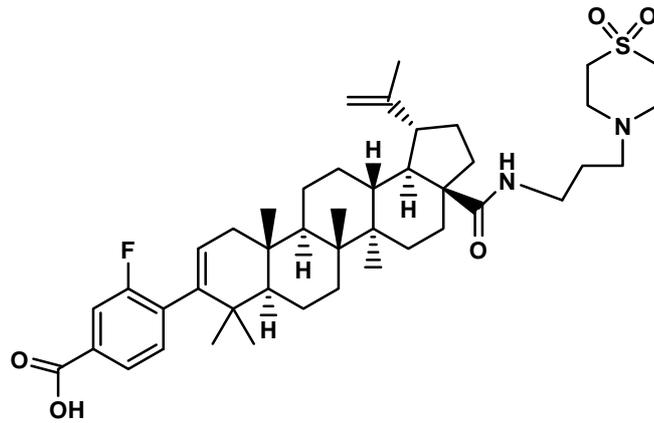
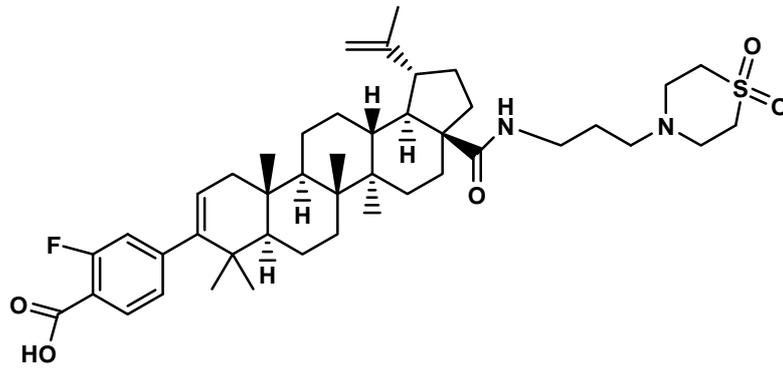


10

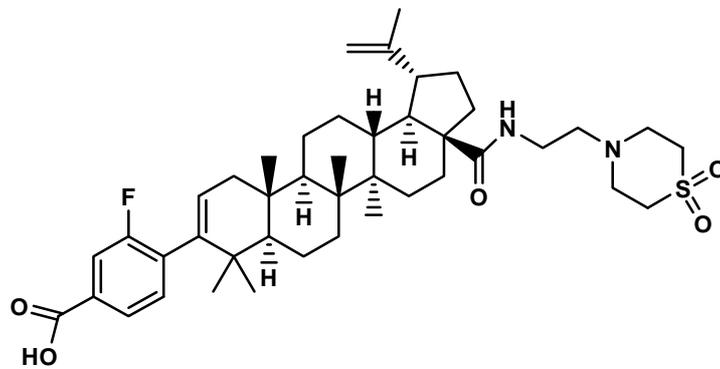


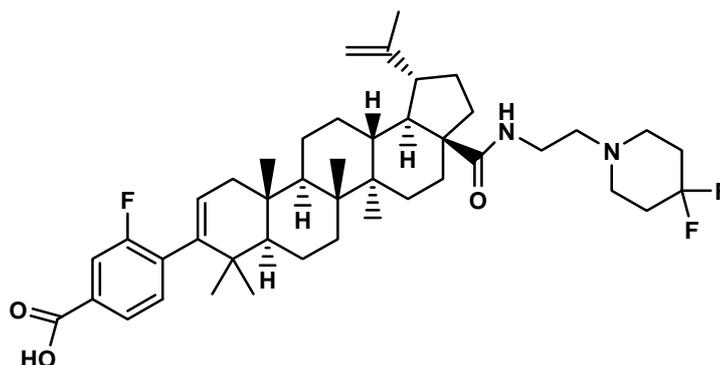
5



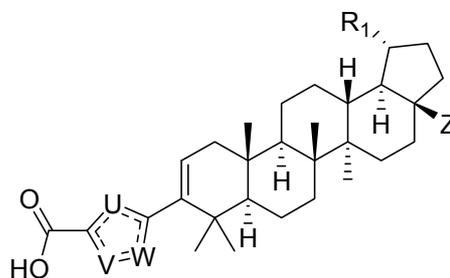


5





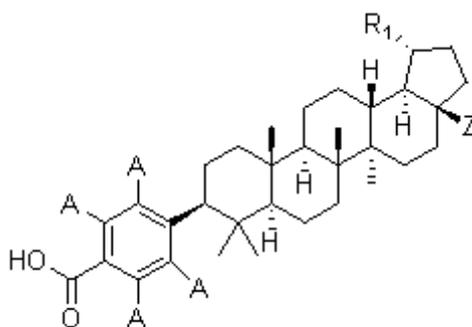
5 También se prefieren como parte de la invención los compuestos de la Fórmula I, en donde X es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. En particular, se prefieren los compuestos de la Fórmula I, en donde X es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura:



10 en donde cada uno de U, V y W se selecciona del grupo que consiste en C, N, O y S, siempre que al menos uno de U, V y W no sea C. De ellos, son de particular preferencia los compuestos, en donde X se selecciona del grupo de tiofeno, pirazol, isoxazol y oxadiazol, siendo tiofeno aún de mayor preferencia.

15 También se prefieren los compuestos de la Fórmula I, en donde X es un anillo de heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo de anillos de piridilo y pirimidina.

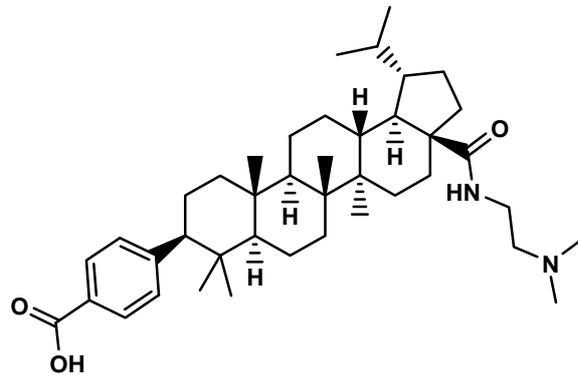
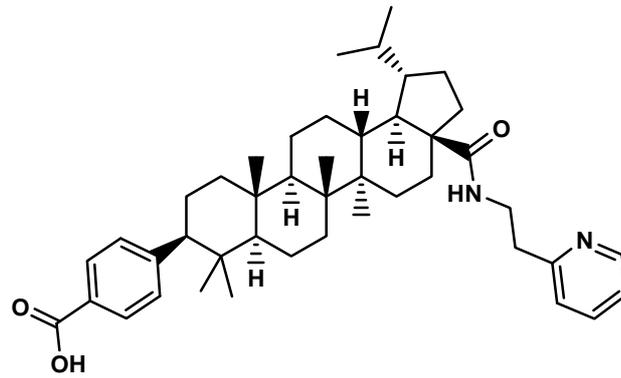
Otros compuestos preferidos de la invención incluyen los que abarca la Fórmula II como se indicó anteriormente. De ellos, se prefieren en particular los compuestos en donde X es un grupo fenilo e Y es -COOH en la posición para (y en donde A es como se indicó anteriormente) de acuerdo con la siguiente Fórmula IIa:



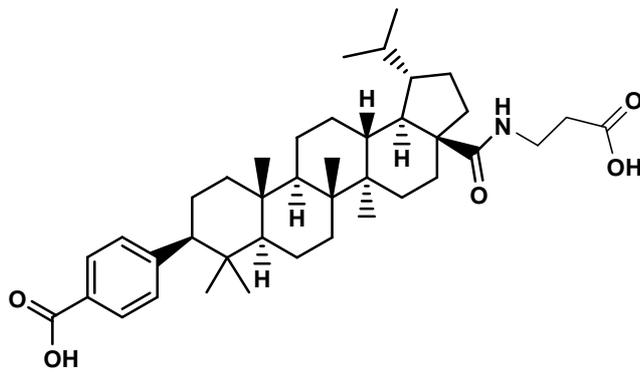
20

Fórmula IIa

Los ejemplos preferidos de los compuestos de la Fórmula IIa incluyen los siguientes:

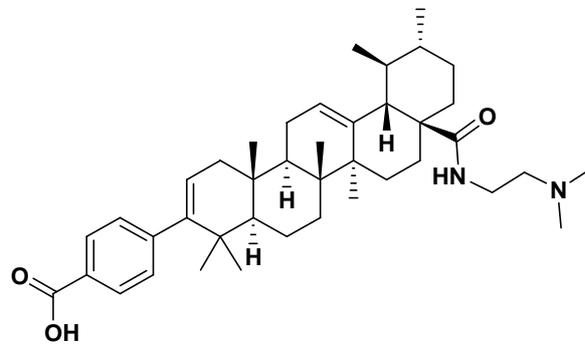


y

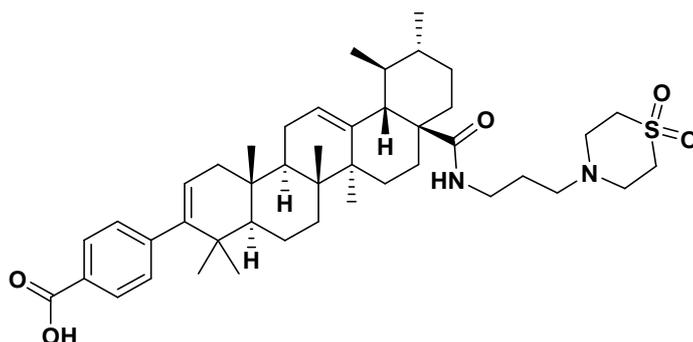
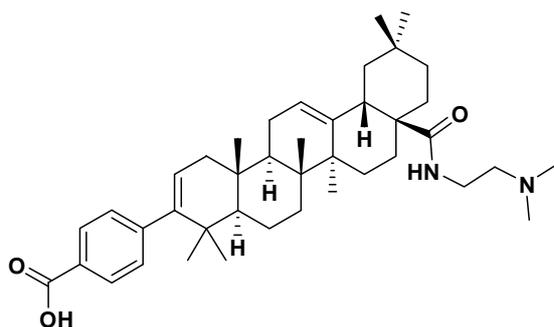


5

Además, los ejemplos preferidos de los compuestos de la Fórmula III incluyen los siguientes:

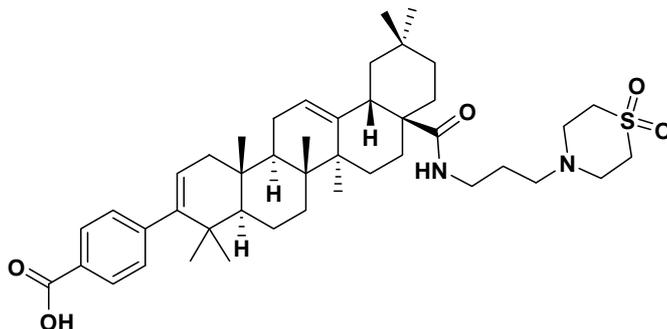


10



y

5



De acuerdo con las varias formas de realización antes descritas, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluso inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intrasternales o técnicas de infusión), spray para inhalar o por vía rectal, y por otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para el experto en el arte. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

Por ello, de acuerdo con la presente invención, también se proveen compuestos para su uso en un método de tratamiento y una composición farmacéutica para tratar infecciones virales, tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento incluye administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz antiviral de uno o más de los compuestos de las Fórmulas I, II y/o III, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz antiviral" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y método que es suficiente para generar un beneficio considerable para el paciente, es decir, inhibir, mejorar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un ingrediente activo individual, administrado solo, el término se refiere a ese ingrediente solo. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que producen el efecto terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, serial o simultánea. Como se usan en la presente y en las reivindicaciones, los términos "tratar, que trata, tratamiento" significan prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas con la infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos de administración oral, así como pulverizadores nasales, preparaciones estériles inyectables, por ejemplo, como supositorios o suspensiones oleaginosas o acuosas estériles inyectables. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y son los que se usan en el arte de las preparaciones farmacéuticas.

5 Cuando se administran de forma oral, como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas normalmente conocidas en el arte de las formulaciones farmacéuticas y pueden contener celulosa microcristalina para generar un mayor volumen, ácido algínico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un mejorador de la viscosidad y agentes saborizantes/endulzantes conocidos en el arte. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes conocidos en el arte.

10 Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con el arte conocido, mediante el uso de diluyentes o solventes parenteralmente aceptables no tóxicos, tales como manitol, 1,3-butandiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, o agentes de dispersión, humectación o suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijos, que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, que incluyen ácido oleico.

15 Los compuestos indicados en la presente se pueden administrar oralmente a humanos, en un rango de alrededor de 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, usualmente durante un período extendido de tiempo, por ejemplo, durante, días, semanas, meses o incluso años. Un rango de dosificación preferido es de alrededor de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro rango de dosificación preferido es de alrededor de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de varios factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la alimentación, la forma y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia.

25 En la presente también se contemplan combinaciones de los compuestos de las Fórmulas I, II y/o III indicadas en la presente, junto con uno o más de otros agentes útiles para el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente descripción se pueden administrar de manera eficaz, ya sea en períodos de preexposición y/o posexposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivirales, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas contra el SIDA, tales como los que se indican de manera no limitativa en la siguiente tabla:

ANTIVIRALES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa de no nucleósido (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Acyclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH ARC, PGL VIH positivo, SIDA

ES 2 548 905 T3

	Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
5	Ansamycin LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
10	Anticuerpo que neutraliza el pH Interferón alfa aberrante lábil	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
15	AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
	Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con el SIDA
20	BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
25	CI-1012 Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	Infección por VIH-1 Retinitis por CMV, herpes, papillomavirus
30	Sulfato de curdlano Citomegalovirus Immunoglobina	AJI Pharma USA MedImmune	Infección por VIH Retinitis por CMV
35	Cytovene Ganciclovir	Syntex	Riesgo de pérdida de visión CMV retinitis periférica por CMV
40	Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
45	Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
50	Sulfato de dextrano ddC Dideoxicitidina	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón) Hoffman-La Roche	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático Infección por VIH, SIDA, ARC
55	ddI Dideoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
60	DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
65	Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)- ciclopropiletinil- 4(S)-trifluoro-	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT de no nucleósido)

ES 2 548 905 T3

	metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE		
5	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
10	Etravirine	Tibotec/ J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa de no nucleósido)
15	Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
20	GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
25	HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa de no nucleósido)
30	Hypericin	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
35	Interferón beta recombinante humano	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
	Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
40	Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
45	ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
	KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con VIH
50	Lamivudine, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
55	Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
	Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
60	Nevirapine	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
65	Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
	Secuencia de octapéptido péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA

ES 2 548 905 T3

	Fosfonoformiato de trisodio	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitas por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
5	PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
10	Probucol	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
	RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH SIDA, ARC
15	Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
20	Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
25	Stavudine; d4T Didehidrodeoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
	Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
30	Valaciclovir	Glaxo Wellcome	Infecciones genitales por HSV y CMV
	Virazole Ribavirin	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH asintomático positivo, LAS, ARC
35	VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
40	Zalcitabine	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
	Zidovudine; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
45	Tenofovir disoproxil, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
50	Emtriva® (Emtricitabine) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
55	Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de transcriptasa inversa)
60	Succinato de Abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
65	Reyataz®	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH

ES 2 548 905 T3

	(o atazanavir)		SIDA, inhibidor de proteasa
5	Fuzeon® (Enfuvirtide o T-20)	Roche / Trimeris	Infección por VIH SIDA, inhibidor de fusión viral
10	Lexiva® (o Fosamprenavir cálcico)	GSK/Vertex SIDA, inhibidor de proteasa	Infección por VIH viral
15	Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
	Trizivir®	GSK	Infección por VIH SIDA, (combinación de tres fármacos)
20	Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
	TAK-652	Takeda	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
25	GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH SIDA, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
30	Inhibidor de integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	Infección por VIH SIDA
35	Truvada®	Gilead	Combinación de Tenofovir sal de fumarato de disoproxilo (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabine)
40	Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	Infección por VIH SIDA en desarrollo
45	Combinación de tres fármacos Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de Tenofovir sal de fumarato de disoproxilo (Viread®), Emtriva® (Emtricitabine) y Sustiva® (Efavirenz)
50	4'-etinil-d4T	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH SIDA en desarrollo
55	CMX-157 Conjugado de lípido de nucleótido tenofovir	Chimerix	Infección por VIH SIDA
60	GSK1349572 Inhibidor de integrasa	GSK	Infección por VIH SIDA
	INMUNOMODULADORES		
	<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
65	AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA

ES 2 548 905 T3

	Bropirimine	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
	Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
5	CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
10	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea fusión de VIH con células CD4+
	Interferón gama	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
15	Factor estimulante de colonia de granulocitos macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
20	Factor estimulante de colonia de granulocitos macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
25	Factor estimulante de colonia de granulocitos macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
30	Inmunoestimulante de de partículas nucleares de VIH	Rorer	VIH seropositivo
	Interleucina-2 IL-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
35	Interleucina-2 IL-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con /AZT
	Interleucina-2 IL-2 (aldeslukin)	Chiron	SIDA, aumento del conteo de células CD4
40	Inmunoglobulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
45	IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
	IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
50	Imutioldietil ditiocarbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
	Interferón alfa 2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
55	Metionina-Enkephalin	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
60	MTP-PE Muramil-tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
65	Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT

ES 2 548 905 T3

	Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
5	rCD4 CD4 humano soluble recombinante	Genentech	SIDA, ARC
	Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
10	CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
15	Interferón alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, en combinación con AZT
	SK&F106528 T4 soluble	Smith Kline	Infección por VIH
20	Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
25	Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gama
ANTIINFECCIOSOS			
	<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
30	Clindamicina con primaquine	Pharmacia Upjohn	PCP
	Fluconazole	Pfizer	Meningitis criptococal, candidiasis
35	Pastille Nystatin Pastille	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
40	Eflornitina de ornidilo	Merrell Dow	PCP
	Isetionato de pentamidina (IM eIV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
45	Trimethoprim		Antibacteriano
	Trimethoprim/sulfa		Antibacteriano
50	Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
	Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
55	Spiramycin	Rhone-Poulenc	Diarrea cryptosporidium
	Intraconazole-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptococal
60	Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
	Daunorubicin	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
65	Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia severa asoc. con terapia de AZT

	Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Atrofia relacionada con el SIDA, caquexia
5	Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada con SIDA
	Testosterona	Alza, Smith Kline	Atrofia relacionada con el SIDA
10	Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

15 Además, los compuestos de la descripción indicados se pueden usar en combinación con inhibidores de la entrada de VIH. Los ejemplos de dichos inhibidores de la entrada del VIH se analizan en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, mayo de 2000, pp. 183-194 e *Inhibitors of the entry of HIV into host cells*. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. En especial, los compuestos se pueden utilizar en combinación con inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocina dirigidos hacia el coreceptor CCR5 o CXCR4. Los inhibidores de unión a VIH también se describen en US 7.354.924 y US 2005/0209246.

20 Se tendrá en cuenta que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con antivirales de SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos, inhibidores de la entrada de VIH o vacunas, no se limita a los enumerados en la Tabla anterior, sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

25 Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternados con un compuesto de la presente descripción y un inhibidor de la proteasa VIH y/o un inhibidor no nucleósido de transcriptasa invertida de VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación, es un inhibidor de nucleosido de transcriptasa inversa de VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddl. Un inhibidor preferido de la proteasa de VIH es Reyataz® (ingrediente activo Atazanavir). Normalmente una dosis de 300 a 600 mg se administra una vez al día. Esto se puede co-administrar con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de proteasa VIH es indinavir, que es la sal de sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentaneamida y se sintetiza de acuerdo con U.S. 5.413.999. Indinavir se administra, en general, en una dosis de 800 mg, tres veces al día. Otros inhibidores preferidos de la proteasa son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa VIH es saquinavir que se administra en una dosis de 600 o 1200 mg tid. Los inhibidores no nucleósidos de VIH de transcriptasa inversa preferidos, incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados sobre la limitación de la diseminación y el grado de infección por VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddl y/o ddC; (2) indinavir y cualquiera de AZT y/o ddl y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) stavudine y 3TC y/o zidovudine; (4) sal de fumarato de tenofovir disoproxil fumarate y emtricitabine.

45 En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar de manera conjunta o por separado. Asimismo, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con o de modo subsiguiente a la administración de otros agentes.

50 QUÍMICA GENERAL (MÉTODOS DE SÍNTESIS)

La presente invención comprende compuestos de las Fórmulas I, II y III, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o que son susceptibles de padecer la infección por VIH. Los compuestos de las Fórmulas I, II y III también incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. Los procedimientos generales para la construcción de los compuestos de las Fórmulas I, II y III e intermediarios útiles para su síntesis, se describen en los siguientes Esquemas (luego de las Abreviaturas).

Abreviaturas:

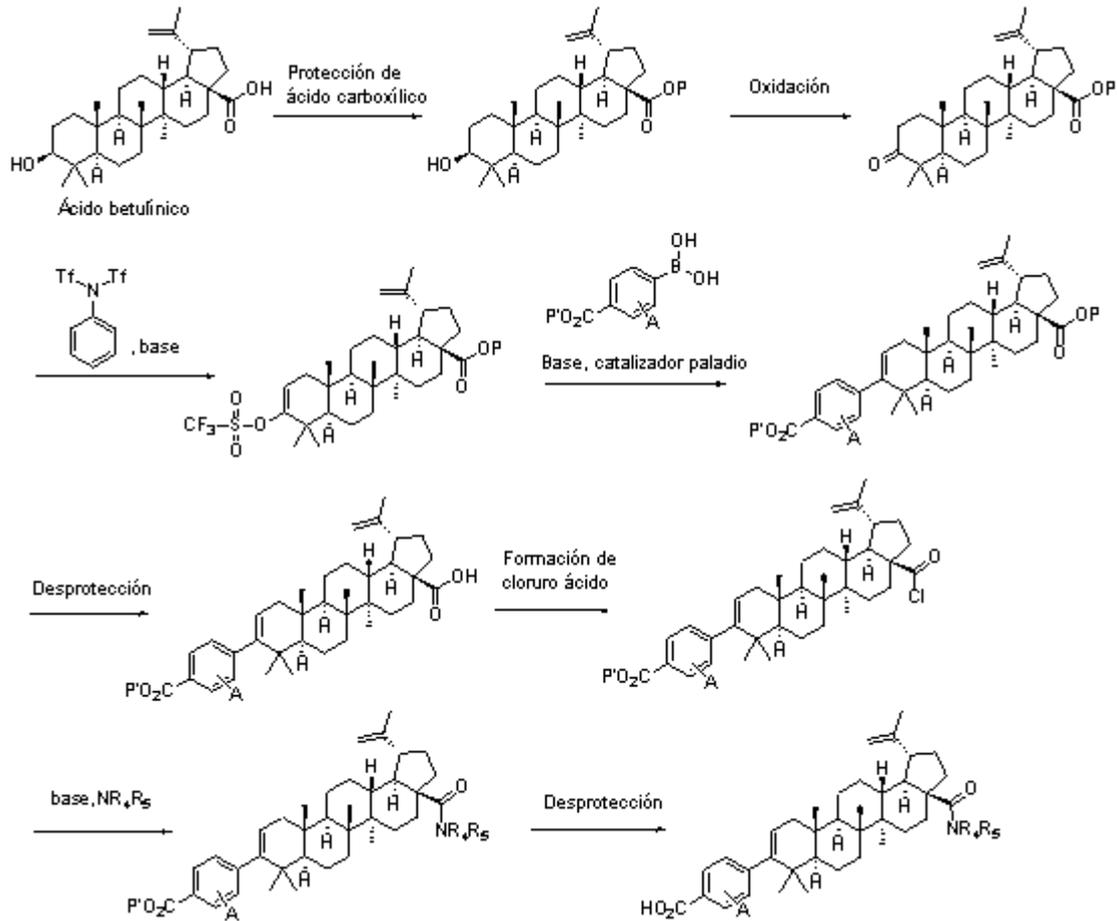
60 Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas habituales conocidas por los expertos en el arte, se pueden usar a lo largo de la descripción y de los ejemplos:

- h =hora(s)
- min =minuto(s)
- ta =temperatura ambiente
- 65 mol =mol(es)
- mmol =milimol(es)

	g	=gramo(s)
	mg	=miligramo(s)
	ml	=mililitro(s)
	TFA	=ácido trifluoroacético
5	DCE	=1,2-dicloroetano
	THF	=tetrahidrofurano
	DIEA	=N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	=4-dimetilaminopiridina
	DMF	=N,N-dimetilformamida
10	EDC	=clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etildiimida
	KHMDS	=hexametildisilazida de potasio
	TMS	=trimetilsililo
	DCM	=diclorometano
	MeOH	=metanol
15	EtOAc	=acetato de etilo
	DME	=dimetoxietano
	TLC	=cromatografía de capa delgada
	DMSO	=dimetilsulfóxido
	PCC	=clorocromato de piridinio
20	ATM	=atmósfera(s)
	HOAc	=ácido acético
	SOCl ₂	=tionilcloruro
	TBAF	=fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDPSCI	= <i>tert</i> -butildifenilclorosilano
25	TBTU	=tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	Hex	=hexano(s)
	Equiv.	=equivalentes
	Rb	=fondo redondo
	HPLC prep	=cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento

- 30 *Preparación de compuestos de las Fórmulas I, II y III - Esquemas de química general:*
- Preparación de compuestos de las Fórmulas I, II y III - Esquemas de química general:
- 35 Los compuestos de las Fórmulas I, II y III se pueden preparar de betulina y ácido betulínico disponibles en el comercio (Aldrich, otros) mediante la química descrita en los siguientes esquemas.
- Los esquemas de reacción general se indican de la siguiente manera:
- 40 Los esquemas A a E se pueden usar para la preparación de compuestos de la Fórmula I:

Esquema A

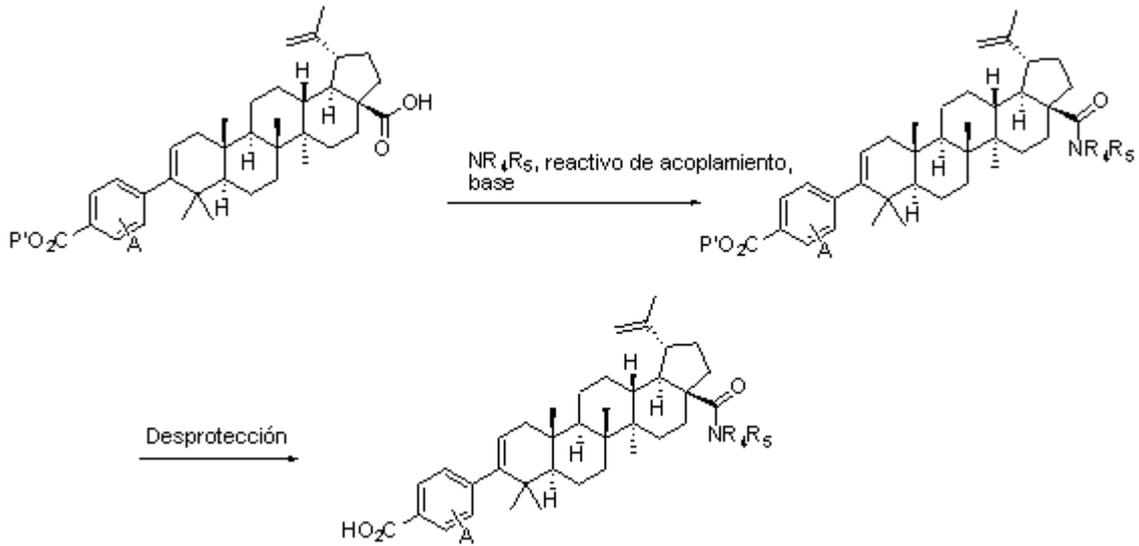


- 5 La síntesis comienza con la introducción de un grupo protector de ácido carboxílico adecuado. La oxidación del alcohol C-3 mediante reactivos de oxidación estándar produce la cetona C-3, que se convierte en el triflato mediante métodos disponibles para los expertos en el arte. La cetona se puede someter a acoplamiento Suzuki estándar con ácidos borónicos; también se puede usar acoplamiento Stille con reactivos de estaño. La desprotección selectiva del ácido carboxílico en la posición C-28 permitió la preparación del cloruro ácido correspondiente que se puede hacer
- 10 reaccionar con aminas para obtener la amida deseada. A veces las aminas pueden tener un grupo protector que se puede desproteger secuencial o simultáneamente con la desprotección del ácido carboxílico.

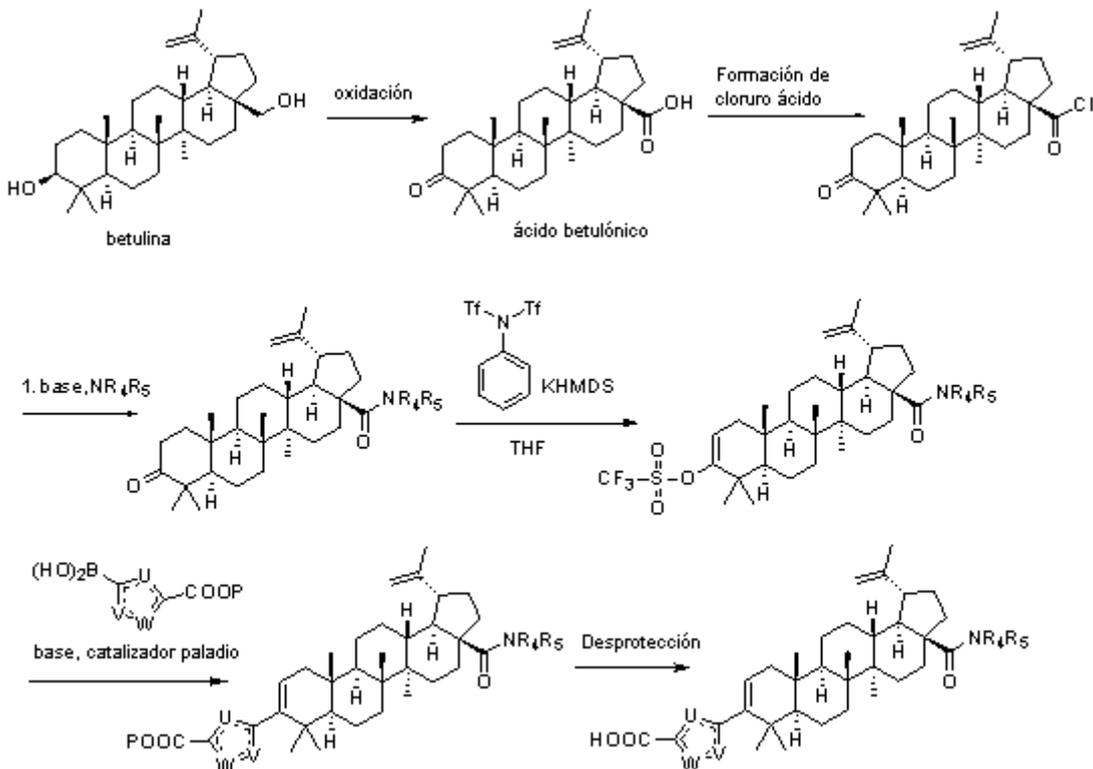
Alternativamente, las amidas C-28 se pueden preparar del intermediario ácido C-28 como se muestra en el esquema B:

15

Esquema B

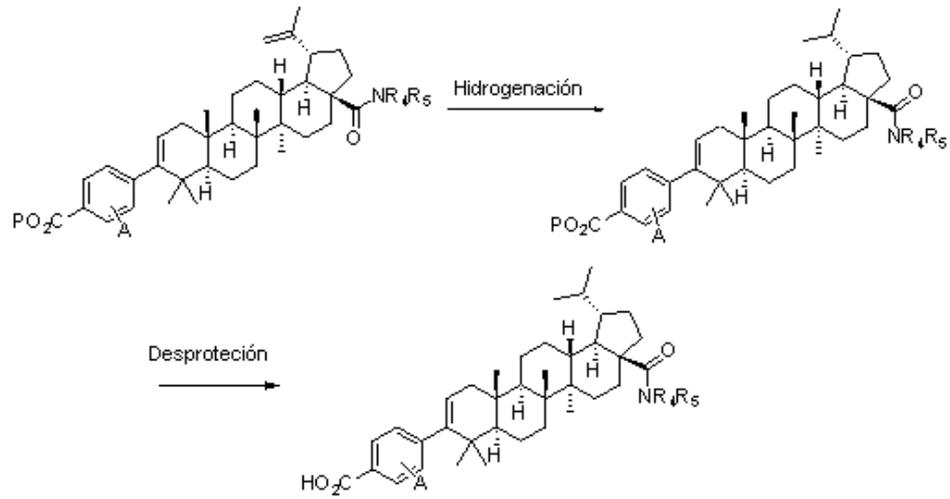


5 Esquema C

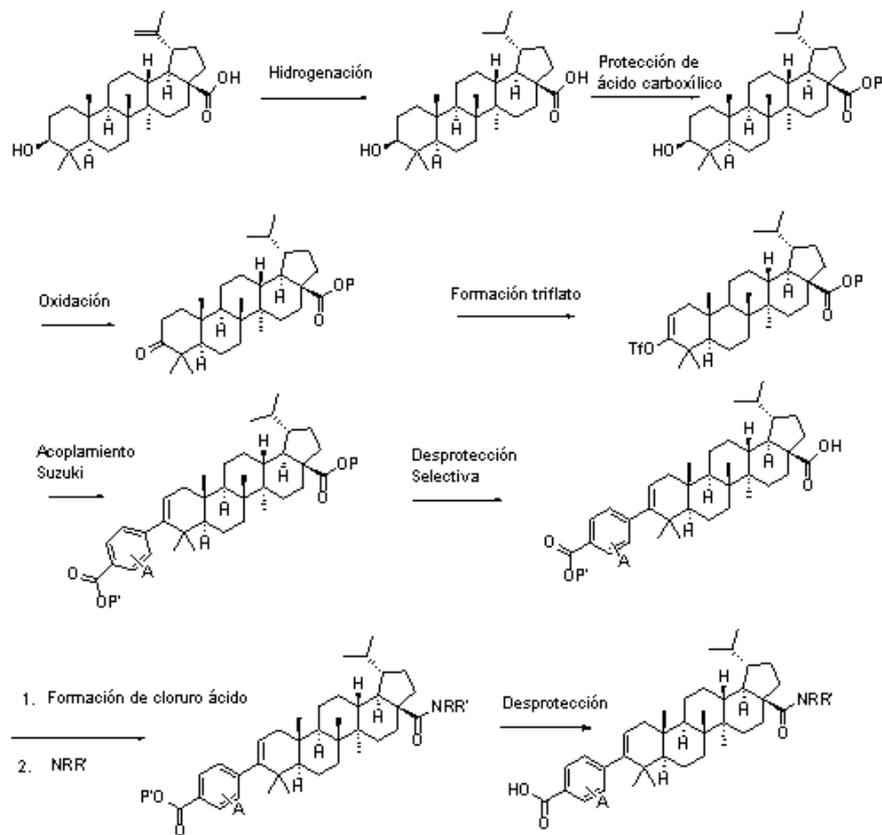


10 La oxidación de betulina con oxidantes, tales como el reactivo de Jones, puede generar ácido betulónico que, a su vez, se puede convertir en el cloruro ácido correspondiente. El tratamiento con amina produce la amida C-28 correspondiente. La conversión de la cetona C-3 en el triflato, seguido del acoplamiento Suzuki y la desprotección como se describió anteriormente, genera el compuesto deseado.

Esquema D

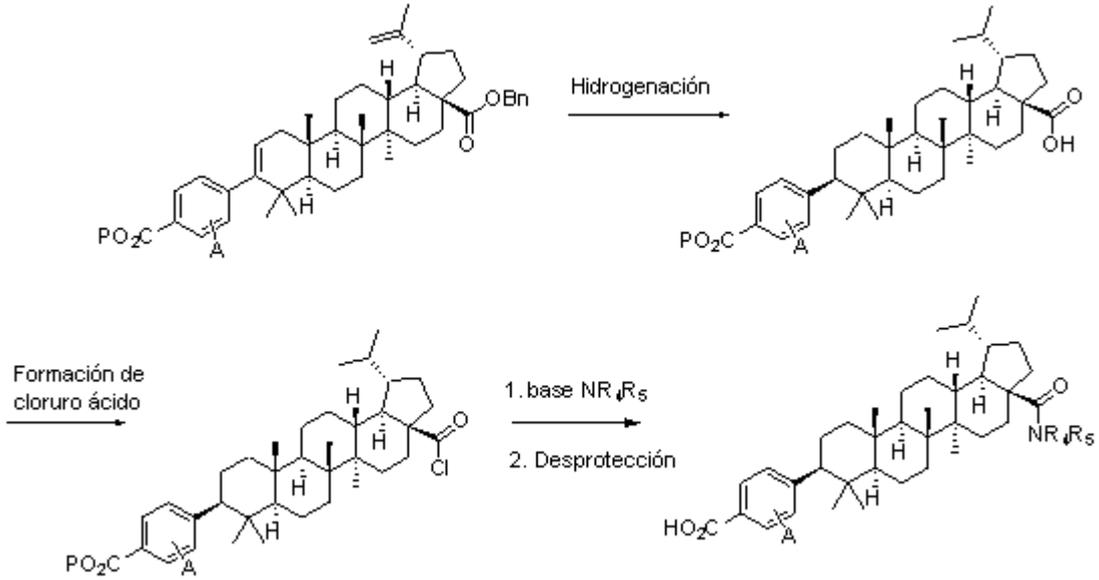


5 Esquema E



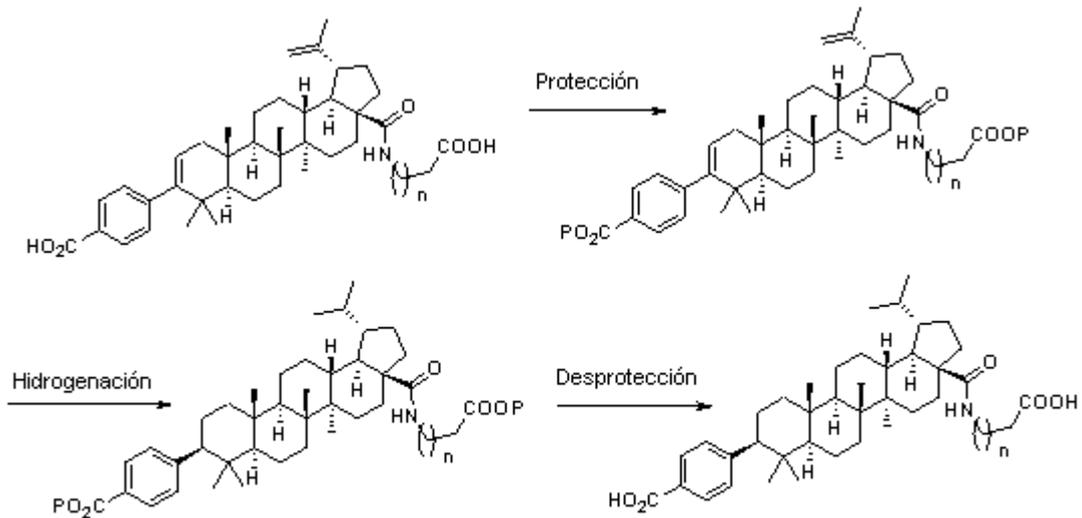
Los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar como se muestra en los Esquemas F-G:

Esquema F



5

Esquema G



10

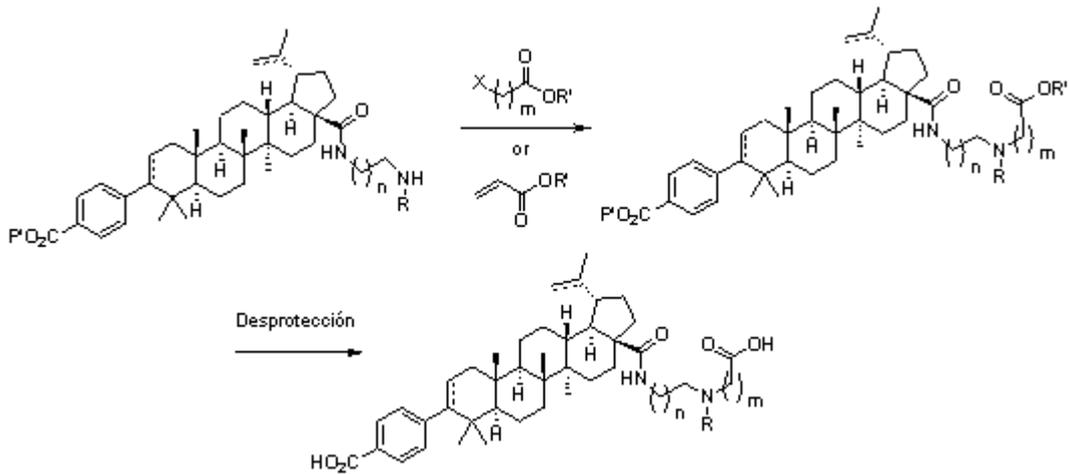
Alternativamente, los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar del ácido betulínico mediante hidrogenación del enlace doble, seguido de protección del ácido carboxílico con un grupo protector adecuado. Luego, la oxidación del grupo hidroxilo en cetona y la formación de triflato seguido de acoplamiento cruzado promovido por paladio, tal como acoplamiento Suzuki o Stille, generan el intermediario éster benzoico. La desprotección selectiva del éster en la posición C-28 genera el ácido carboxílico correspondiente, que se convierte en el cloruro ácido y se hace reaccionar con la amina deseada para obtener la amida C-28. La desprotección del éster benzoico produce el compuesto final.

15

Algunas de las amidas también se pueden modificar como se ejemplifica en los siguientes esquemas:

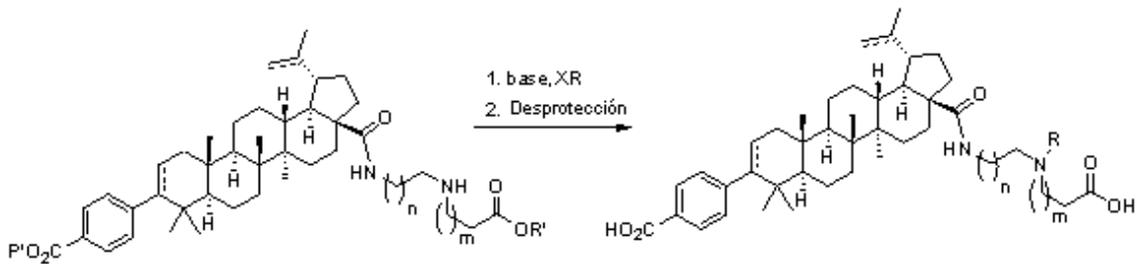
20

Esquema 1



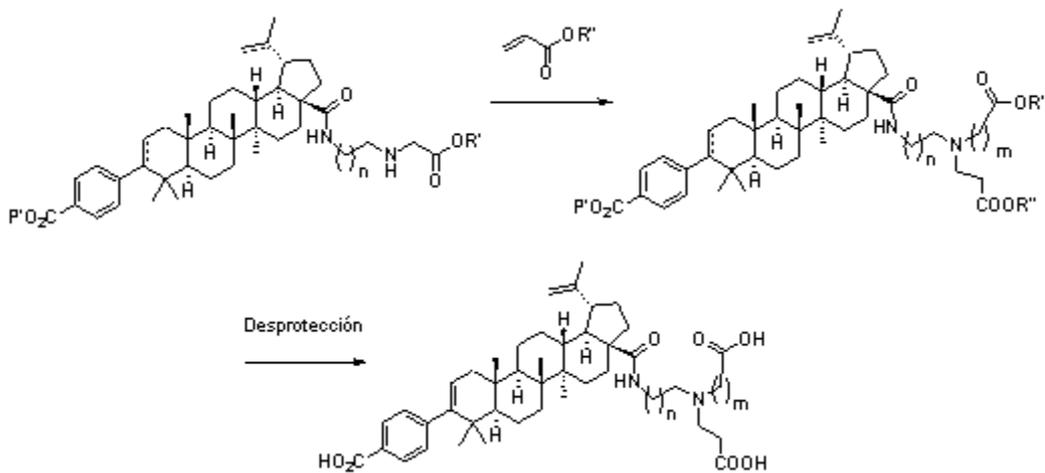
- 5 La amina en la cadena lateral de amida puede derivar de un reactivo de alquilación que contiene un éster carboxílico o por adición Michael a éster carboxílico α,β -no saturado seguido por la desprotección de los dos ácidos carboxílicos.

Esquema 2



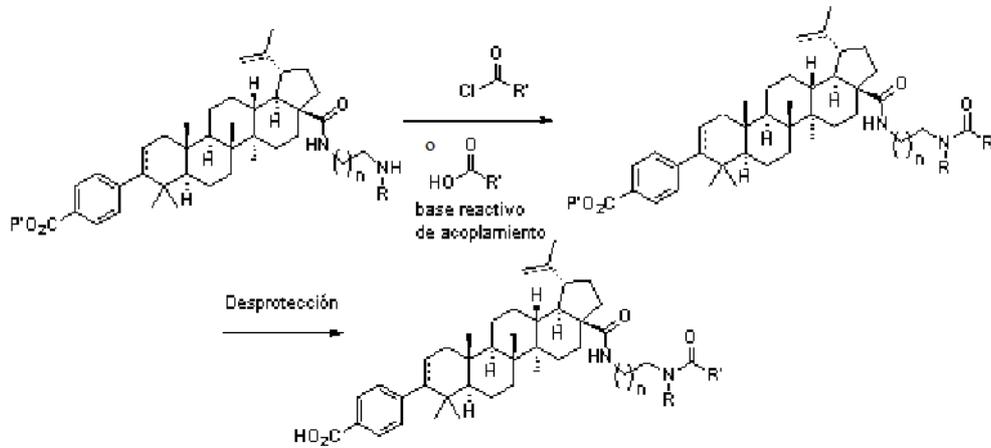
- 10 Las amidas que contienen aminas se pueden alquilar con un haluro de alquilo como se indicó anteriormente. La desprotección de los ésteres carboxílicos producen los compuestos finales.

15 Esquema 3



- 20 Las amidas que contienen aminas también se pueden derivatizar con un aceptor de Michael como se indicó anteriormente. La desprotección de los ésteres carboxílicos producen los compuestos finales.

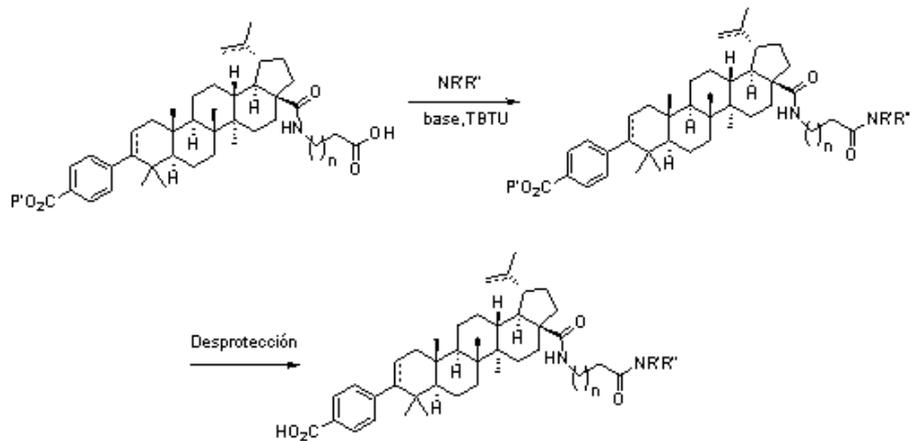
Esquema 4



- 5 Un compuesto con un grupo amina se puede acilar con cloruro ácido o mediante tratamiento con un ácido carboxílico y el reactivo de acoplamiento adecuado en presencia de una base para obtener una amida. El desenmascaramiento del ácido carboxílico produce los compuestos finales.

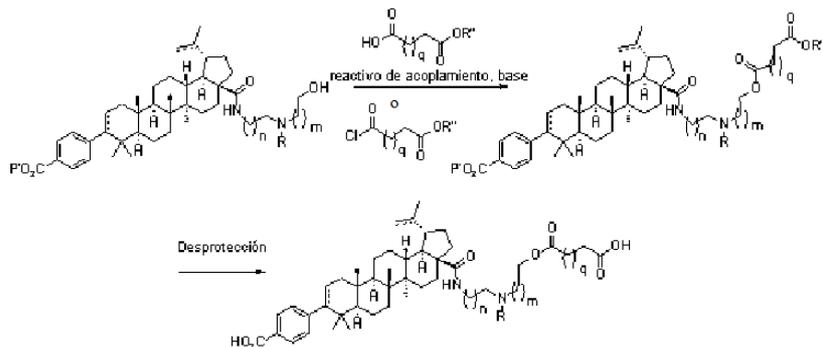
Esquema 5

10



- 15 La preparación de amidas con una amida carboxílica pendiente se puede realizar como se indicó anteriormente. El cloruro ácido C-28 se puede tratar con una amina que contiene un éster carboxílico. La desprotección selectiva de este éster carboxílico, seguido de acoplamiento de amida estándar y desprotección del ácido benzoico, producen los compuestos finales.

Esquema 6

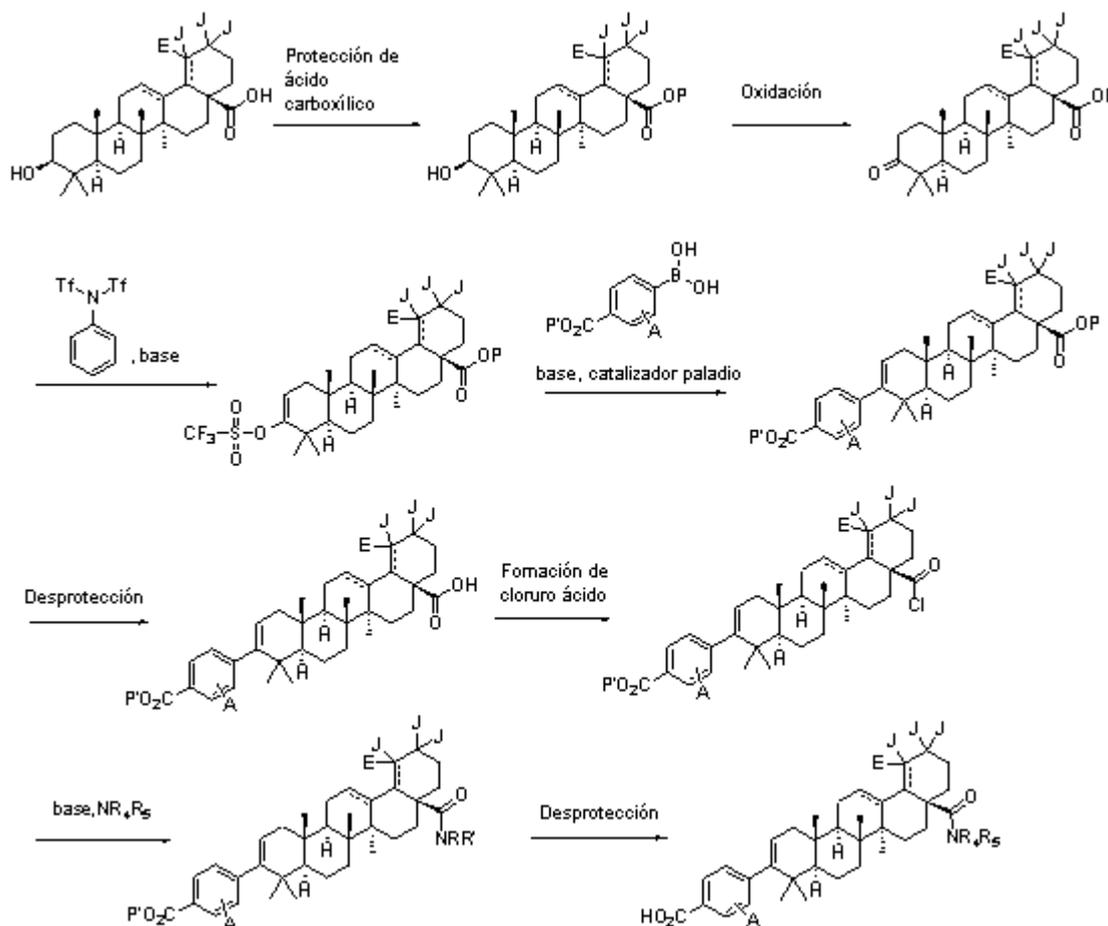


20

Un compuesto con un grupo hidroxilo se puede acilar con cloruro ácido o mediante tratamiento con un ácido carboxílico y el reactivo de acoplamiento en presencia de una base para obtener un éster. El desenmascaramiento de los ácidos carboxílicos terminales producen los compuestos finales. Las amidas que contienen una amina se pueden convertir en el N-óxido correspondiente en condiciones de oxidación estándar.

Los mismos métodos sintéticos se pueden aplicar para preparar los compuestos de la Fórmula III mediante el uso de ácido ursólico, ácido oleánico o ácido morónico (la oxidación no es necesaria en este caso, debido a que la cetona C-3 ya se encuentra presente) como material de inicio, en lugar de ácido betulínico o betulina como se muestra, por ejemplo, en el siguiente esquema:

Esquema 7



15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de las Fórmulas I, II y III, del modo descrito, en general, anteriormente. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden limitar la descripción de ninguna manera. Los reactivos y los materiales de inicio son fácilmente accesibles para los expertos en el arte.

20 Química

Procedimientos típicos y caracterización de ejemplos seleccionados:

25 A menos que se indique de otro modo, los solventes y los reactivos se usaron directamente como se obtuvieron de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía flash se realizó en gel de sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; suministro EM Science). Los espectros de RMN ¹H se registraron en Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indicó). Los cambios químicos se informaron en ppm en la escala δ con respecto a δ TMS = 0. Se usaron las siguientes referencias internas para los protones residuales en los siguientes solventes: CDCl₃ (δ _H 7,26), CD₃OD (δ _H 3,30), d₄ acético (ácido acético d₄) (δ _H 11,6, 2,07), DMSOmix o DMSO-D₆-CDCl₃ (δ _H 2,50 y 8,25) (relación 75 %:25 %) y DMSO-D₆ (δ _H 2,50). Se usaron acrónimos estándar para describir los patrones de multiplicidad: s (singulete), a s (singulete amplio), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), b (amplio), app

ES 2 548 905 T3

(aparente). La constante de acoplamiento (J) es en Hertz. Todos los datos de cromatografía líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-10AS con un detector SPD-10AV UV-Vis y los datos de espectrometría de masa (EM) se determinaron con Micromass Platform LC en modo electrospray.

5 Métodos CL/EM

Método 1

10 Inicio %B = 0, Final %B = 100 durante 2 minutos de gradiente
Velocidad de flujo = 4 ml / Min
Solvente A = 95 % de agua/ 5 % de metanol/ 10 mM de acetato de amonio
Solvente B = 5 % de agua/ 95 % de metanol/ 10 mM de acetato de amonio
Columna = PHENOMENEX- LUNA 3,0 x 50 mm

15 Método 2

20 Inicio %B = 0, Final %B = 100 durante 2 minutos de gradiente
Velocidad de flujo = 1 ml / Min
Solvente A = 90 % de agua / 10 % de acetonitrilo / 0,1 % de TFA
Solvente B = 10 % de agua / 90 % de acetonitrilo / 0,1 % de TFA
Columna = PHENOMENEX- LUNA 2,0 x 30 mm C18, 3u

Método 3

25 Inicio %B = 0, Final %B = 100 durante 2 minutos de gradiente
Velocidad de flujo = 4 ml / Min
Solvente A = 95 % de agua/ 5 % de metanol/ 10 mM de acetato de amonio
Solvente B = 5 % de agua/ 95 % de metanol/ 10 mM de acetato de amonio
30 Columna = Xbridge 4,6 x 50 mm 5u C18

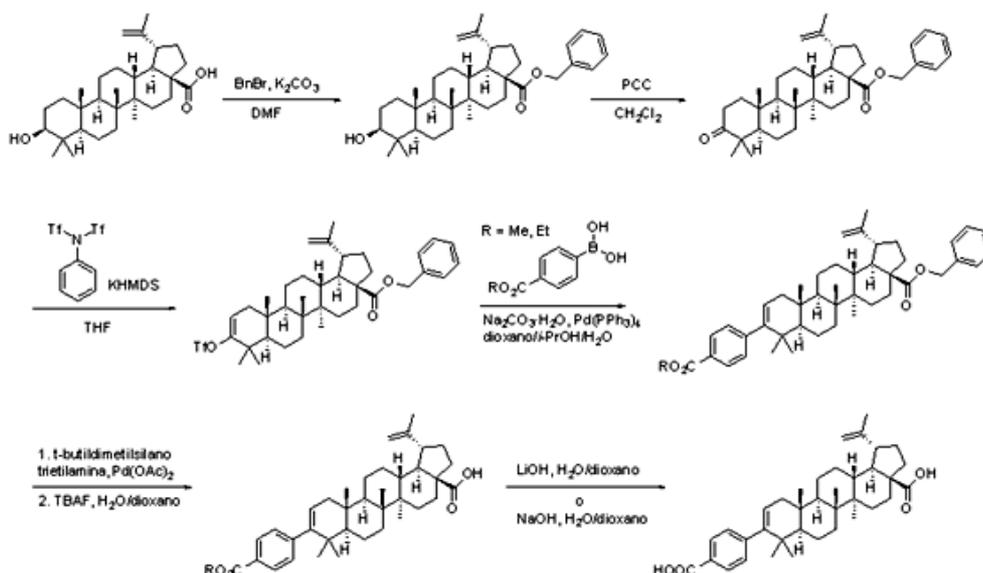
Método 4

35 Inicio %B = 0, Final %B = 100 durante 2 minutos de gradiente
Velocidad de flujo = 0,8 ml / Min
Solvente A = 95 % de agua/ 5 % de metanol/ 10 mM de acetato de amonio
Solvente B = 5 % de agua/ 95 % de metanol/ 10 mM de acetato de amonio
Columna = Xbridge 2,1 x 50 mm 3,5 um C18

Método 5

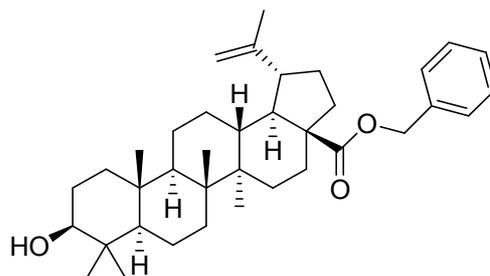
40 Inicio %B = 15, Final %B = 100 durante 2 minutos de gradiente, se mantiene a 100 % durante 3 minutos
Velocidad de flujo = 1 ml / Min
Solvente A = 95 % de agua/ 5 % de acetonitrilo / 10 mM de acetato de amonio
Solvente B = 5 % de agua/ 95 % de acetonitrilo / 10 mM de acetato de amonio
45 Columna = PHENOMENEX- LUNA 2,0 x 30 mm C18, 3u

Preparación de compuestos:



Preparación de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 1

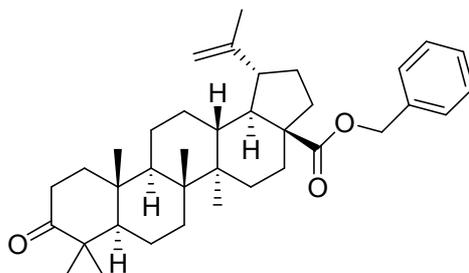
5



A una solución de ácido betulínico (12 g, 26,3 mmol) y carbonato de potasio (7,26 g, 52,6 mmol) en DMF (150 ml) se agregó bromuro de bencilo (3,28 ml, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos comenzaron a precipitar luego del enfriamiento. La mezcla se diluyó con 200 ml de agua, y los sólidos que se formaron se recolectaron mediante filtración para obtener 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (13,92 g, 25,5 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,39-7,28 (m, 5 H), 5,16-5,06 (m, 2 H), 4,71 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,17 (ddd, J=11,44, 5,65, 5,49 Hz, 1 H), 3,01 (td, J=10,99, 4,88 Hz, 1 H), 2,27 (ddd, J=12,36, 3,20, 3,05 Hz, 1 H), 2,21-2,13 (m, 1 H), 1,93 - 1,81 (m, 2 H), 1,67 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 1,71 - 0,82 (m, 20 H), 0,79 (s, 3 H), 0,75 (s, 3 H), 0,74 (s, 3 H).

Preparación de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 2

20

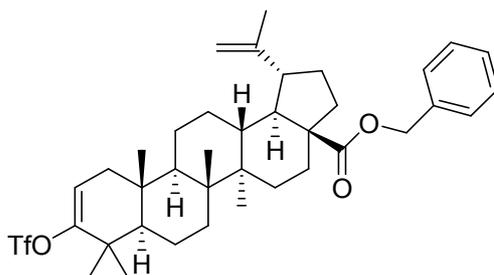


A una solución de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (7,1 g, 12,98 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó PCC (4,20 g, 19,48 mmol). Luego de agitar durante 5 minutos, la mezcla se volvió de color

25

carmesí oscuro. La mezcla se agitó adicionalmente durante 5,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y gel de sílice que se lavó con diclorometano y luego una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (6,92 g, 12,7 mmol, 98 % de rendimiento) como una espuma blanca. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,38 - 7,28 (m, 5 H), 5,17 - 5,06 (m, 2 H), 4,72 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,01 (td, J=10,99, 4,88 Hz, 1 H), 2,51 - 2,43 (m, 1 H), 2,42 - 2,34 (m, 1 H), 2,28 (dt, J=12,59, 3,17 Hz, 1 H), 2,21 (td, J=12,28, 3,51 Hz, 1 H), 1,94 - 1,82 (m, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,73 - 0,95 (m, 17 H), 0,94 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,78 (s, 3 H).

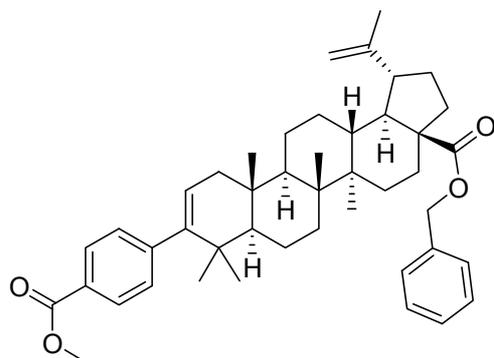
10 Preparación de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonyloxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 3



15 A una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-bencilo (6,9 g, 12,67 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida (9,05 g, 25,3 mmol) en THF (200 ml) a -78 °C se agregó lentamente KHMDS (50,7 ml, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C. TLC indicó que se consumió el material de inicio y que se formó el producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con dietiléter. Los extractos se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno y se purificó mediante Biotage con 2-10 % de tolueno/hexanos y 5-10 % de acetato de etilo/hexanos para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (5,0 g, 58 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,77 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,91 - 1,77 (m, 17 H), 0,94 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,81 - 1,96 (m, 2 H), 2,14 (dd, J=17,09, 6,71 Hz, 1 H), 2,22 (td, J=12,21, 3,36 Hz, 1 H), 2,25 - 2,31 (m, 1 H), 3,02 (td, J=10,99, 4,58 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,72 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 5,05 - 5,12 (m, 1 H), 5,13 - 5,18 (m, 1 H), 5,54 (dd, J=6,71, 1,53 Hz, 1 H), 7,29 - 7,41 (m, 5 H).

30 Procedimiento para el acoplamiento de Suzuki.

Preparación de 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 4

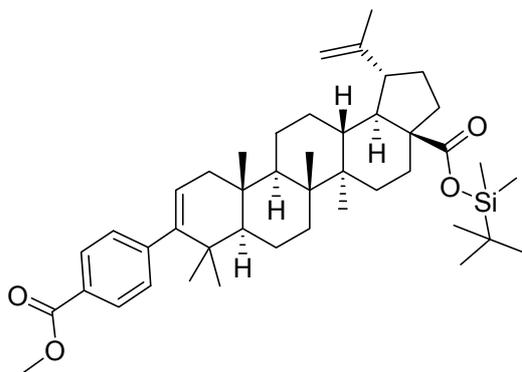


35 A un recipiente de fondo redondo que contenía una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonyloxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (6,21 g, 9,18 mmol) en dioxano (25 ml) se agregaron 2-propanol (25 ml) y agua (15 ml) seguido de monohidrato de carbonato de sodio (3,42 g, 27,5 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (2,478 g, 13,77 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0,318 g, 0,275 mmol). El recipiente se unió a un condensador de reflujo, se purgó con N₂ y se calentó a reflujo durante la noche. Luego de calentar la mezcla durante 14,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (75 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con

MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-20 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener el producto previsto,

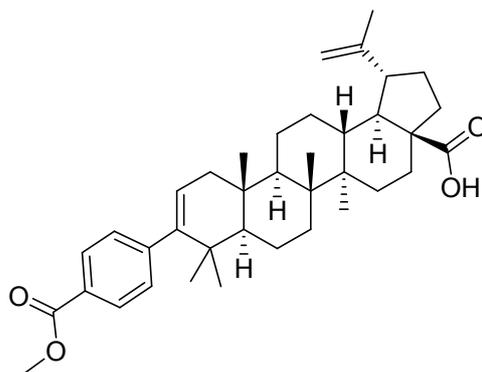
9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (4,16 g, 6,28 mmol, 68,4 % de rendimiento), como una espuma blanca. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,92 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,40 - 7,29 (m, 5 H), 7,19 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,28 (dd, *J*=6,10, 1,83 Hz, 1 H), 5,19 - 5,07 (m, 2 H), 4,73 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,04 (td, *J*=10,91, 4,73 Hz, 1 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 2,09 (dd, *J*=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 1,75 - 0,87 (m, 17 H), 0,82 (s, 3 H).

9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-*tert*-butildimetilsililo. Intermediario 5



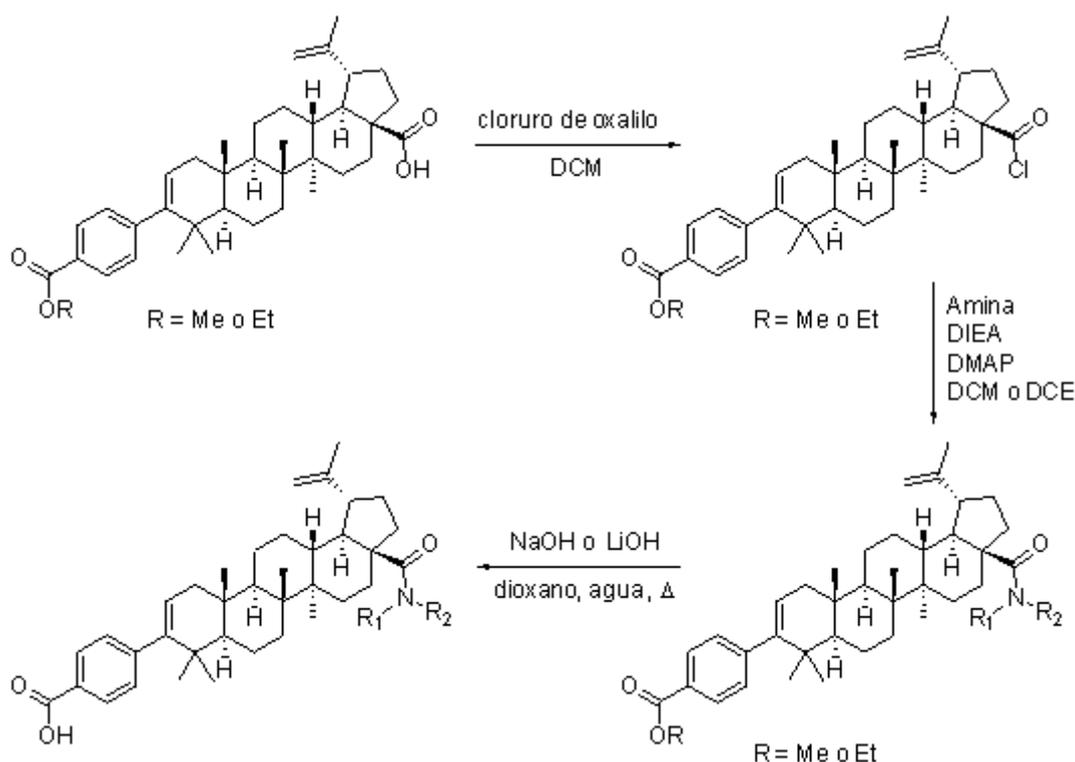
A una solución de 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,82 g, 5,76 mmol) en dicloroetano (100 ml) se agregaron trietilamina (1,285 ml, 9,22 mmol), *tert*-butildimetilsilano (1,912 ml, 11,52 mmol) y acetato de paladio(II) (0,647 g, 2,88 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 60 °C. Luego de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y gel de sílice para retirar los sólidos que se lavaron con 25 % de EtOAc en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida y se trató con 20 ml de ácido acético, 10 ml de THF y 3 ml de agua. Luego de agitar durante 1 hora, los sólidos que se formaron se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua para obtener 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-*tert*-butildimetilsililo (3,62 g, 5,27 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,94 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 5,30 (dd, *J*=6,15, 1,63 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,92 (s, 4 H), 3,08 (td, *J*=10,92, 4,27 Hz, 1 H), 2,35 - 2,22 (m, 2 H), 2,17 - 2,06 (m, 1 H), 2,02 - 1,84 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,01 (s, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,94 (s, 6 H), 1,78 - 0,90 (m, 16 H), 0,32 - 0,28 (m, 6 H).

Preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico. Intermediario 6



A una solución de 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-*tert*-butildimetilsililo (3,12 g, 4,54 mmol) en dioxano (25 ml) se agregó TBAF (75 % de peso en agua) (2,375 g, 6,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluyó con HCl 1 N (25 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron parcialmente a presión reducida a alrededor de 10 ml de volumen. A la mezcla parcialmente concentrada se agregó HCl 1 N (50 ml). Los sólidos que se formaron se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua. El producto previsto, ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (2,58 g, 4,50 mmol, 99 % de rendimiento), se aisló como un sólido blanco. CLEM: m/e 571,47 (M-H)⁺, 3,60 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,80 (s a, 1 H), 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,32 - 5,26 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,07 - 2,99 (m, 1 H), 2,33 - 2,21 (m, 2 H), 2,10 (dd, J=17,09, 6,10 Hz, 1 H), 2,06 - 1,94 (m, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,01 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,91 (s, 6 H), 1,79 - 0,89 (m, 17 H).

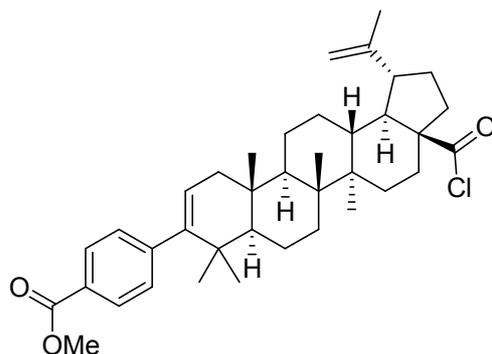
Procedimiento general para la formación de amida C-28



20 Etapa 1:

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 7.

25



A un recipiente que contenía ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (escala 0,1 - 4,2 mmol) se agregó cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano) (10 - 50 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2-5 horas, y se separó el solvente. El residuo se disolvió en diclorometano y se concentró dos veces más, y luego se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,92 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 7,19 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,26 - 5,30 (m, 1 H), 4,73 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,62 - 4,64 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,81 (td, J=11,14, 4,58 Hz, 1 H), 2,47 (ddd, J=13,58, 3,20, 3,05 Hz, 1 H), 2,19 - 2,28 (m, 2 H), 2,10 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 0,98 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,84 - 1,83 (m, 17 H). ¹³C NMR (126 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 177,49, 167,35, 149,46, 148,81, 146,39, 130,17 (s, 2 C), 128,61 (s, 2 C), 128,03, 124,12, 110,40, 68,00, 52,99, 52,11, 49,78, 49,67, 46,11, 42,54, 41,86, 40,70, 38,00, 37,60, 36,39, 36,31, 33,64, 32,3, 29,98, 29,72, 29,54, 25,60, 21,37, 21,13, 19,86, 19,48, 16,59, 15,71, 14,89.

Etapa 2:

A una solución del cloruro ácido en dicloroetano o diclorometano (0,02-0,15 M) se agregaron base de Hunig (3-5 equiv.), la amina (1,1-2,6 equiv.) y DMAP (0,03-0,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2-72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N o agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, el agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage o se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

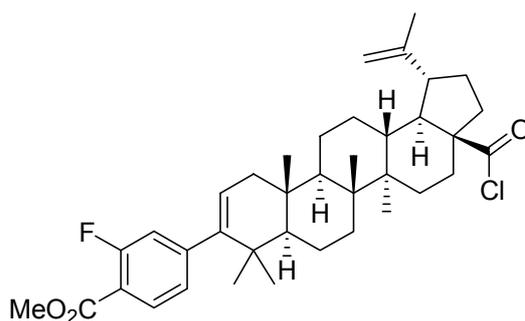
Nótese: Las mismas condiciones de reacción se puede usar sin DMAP para formar con éxito las amidas correspondientes.

Procedimientos generales para la hidrólisis del éster benzoico con NaOH o LiOH·H₂O

La amida C-28 formada anteriormente se disolvió en 1,4-dioxano, y se agregó NaOH 1 N o 10 N acuoso a la mezcla y se calentó a 50-85 °C. Luego de calentar durante 2-24 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa o se volvió ácida mediante la adición por goteo de HCL 1 N, y el producto final se cristalizó de dioxano/agua o dioxano/metanol/agua.

Alternativamente, la desprotección se puede realizar de la siguiente manera: La amida C-28 formada anteriormente se disolvió en 1,4-dioxano. A una solución se agregó agua (4:1 dioxano:agua o 5:1 dioxano:agua) seguido de LiOH·H₂O (5-12 equiv.). La mezcla se calentó a 50-85 °C. Luego de calentar durante 2-24 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa o se volvió ácida mediante la adición por goteo de HCL 1 N, y el producto final se cristalizó de dioxano/agua o dioxano/metanol/agua.

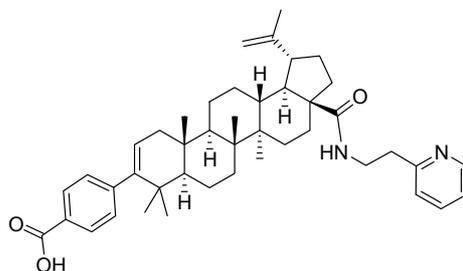
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoato de metilo. Intermediario 7a



El compuesto del título se preparó de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (Intermediario 3) de acuerdo con los procedimientos antes descritos para el acoplamiento de Suzuki (como se describe para el intermediario 4, pero con ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como reactivo), la desprotección del ácido C-28 (como se describe para los intermediarios 5 y 6) y la conversión en cloruro ácido (como se describe para el intermediario 7). El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 605,39 (M-Cl+OMe+ H)⁺, 4,12 min (método 1).

Ejemplo 1

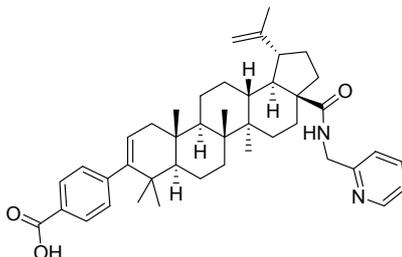
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(2-aminoetil)piridina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (13 mg, 14 %). CLEM: m/e 661,7 (M-H)⁻; 2,16 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,59 - 8,50 (m, 1 H), 8,02 - 7,95 (m, 2 H), 7,69 - 7,64 (m, 1 H), 7,24 - 7,17 (m, 3 H), 6,77 - 6,71 (m, 1 H), 5,28 (d, *J*=6,10 Hz, 1 H), 4,73 (s a, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 3,73 - 3,66 (m, 2 H), 3,12 - 3,03 (m, 3 H), 2,42 (t, *J*=12,21 Hz, 1 H), 2,08 (dd, *J*=16,94, 5,65 Hz, 1 H), 1,97 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H), 1,89 - 1,78 (m, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,73 - 0,95 (m, 19 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,92 (s a, 6 H), 0,89 (s, 3 H).

Ejemplo 2

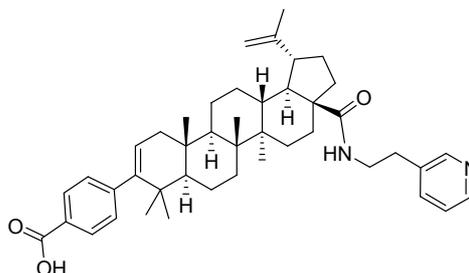
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(aminometil)piridina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blancuzco (38 mg, 41 %). CLEM: m/e 647,6 (M-H)⁻; 2,13 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,54 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 7,69 (td, *J*=7,63, 1,53 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,24 - 7,20 (m, 3 H), 7,09 - 7,03 (m, 1 H), 5,29 (d, *J*=5,49 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,62 - 4,54 (m, 2 H), 4,54 - 4,47 (m, 1 H), 3,16 (td, *J*=10,99, 4,58 Hz, 1 H), 2,49 - 2,42 (m, 1 H), 2,13 - 2,05 (m, 2 H), 2,00 - 1,80 (m, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,75 - 0,95 (m, 16 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,82 (s, 3 H).

Ejemplo 3

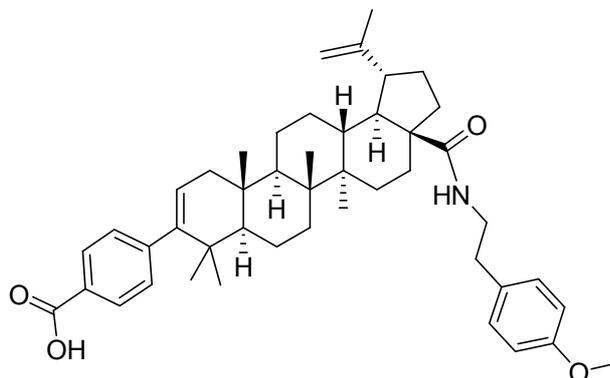
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-3-il)etilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 3-(2-aminoetil)piridina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blancuzco (70 mg, 74 %). CLEM: m/e 661,7 (M-H)⁻, 2,12 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ ppm 8,45 (s a, 1 H), 8,41 (d, J=4,27 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=7,48, 5,04 Hz, 1 H), 7,23 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,33 - 5,29 (m, 1 H), 4,72 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,60 (s a, 1 H), 3,57 - 3,40 (m, 2 H), 3,10 - 3,02 (m, 1 H), 2,94 - 2,84 (m, 2 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,17 (dd, J=17,24, 6,56 Hz, 1 H), 2,06 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 1,70 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,80 - 0,95 (m, 19 H), 1,03 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

Ejemplo 4

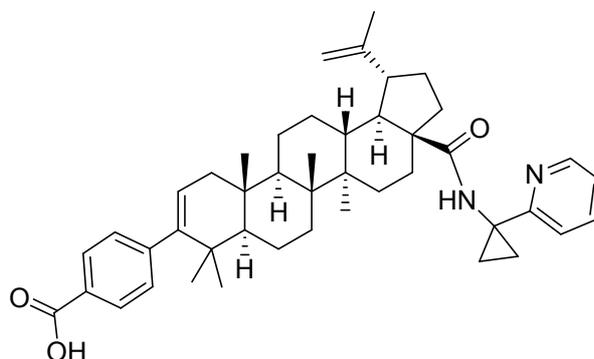
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-metoxifenetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(4-metoxifenil)etilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (36 mg, 49 %). CLEM: m/e 690,7 (M-H)⁻, 2,19 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,01 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,15 (d, J=8,78 Hz, 2 H), 6,89 - 6,84 (m, 2 H), 5,58 (t, J=5,65 Hz, 1 H), 5,34 - 5,29 (m, 1 H), 4,75 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,63 - 3,42 (m, 2 H), 3,07 (td, J=11,04, 3,51 Hz, 1 H), 2,85 - 2,71 (m, 2 H), 2,46 (td, J=12,17, 3,26 Hz, 1 H), 2,17 - 2,08 (m, 1 H), 2,01 - 1,82 (m, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,75 - 0,98 (m, 18 H), 0,99 (s, 6 H), 0,98 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

Ejemplo 5

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

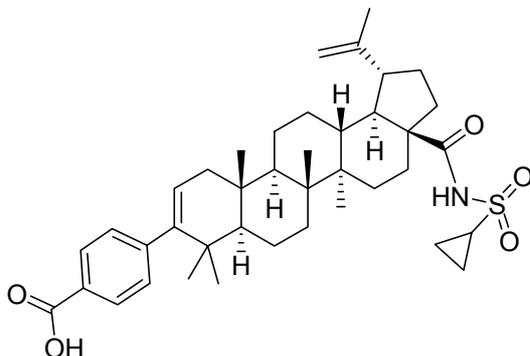


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina, 2 HCl como la amina reactiva. El producto se aisló como una película blanca (10 mg, 12 %). CLEM: m/e 673,7 (M-H)⁻, 2,11 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,47 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,66 - 7,59 (m, 1 H), 7,43 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,22 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,11 (dd, J=7,32, 4,88 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 5,28 (s a, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,16 (td, J=10,83, 3,97 Hz, 1 H), 2,49 (t, J=12,05 Hz, 1 H), 2,13 - 1,98 (m, 2 H), 1,97 - 1,85 (m, 1 H), 1,82 (dd, J=11,75, 7,78 Hz, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,74 - 0,87 (m, 21 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H).

0,91 (s, 3 H).

Ejemplo 6

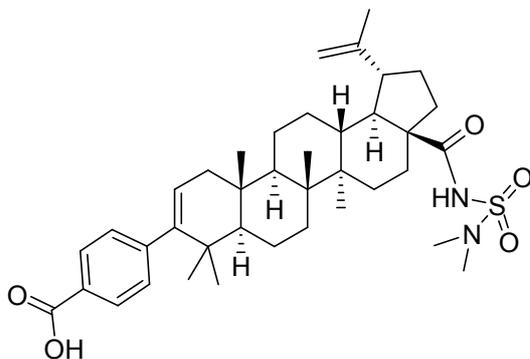
- 5 Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(ciclopropilsulfonilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 10 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con ciclopropansulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (25 mg, 21 %). CLEM: m/e 660,6 (M-H)⁻, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,99 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,18 - 3,00 (m, 2 H), 2,51 (t, *J*=10,92 Hz, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 2 H), 2,04 - 1,82 (m, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,94 (s, 6 H), 1,80 - 0,87 (m, 20 H).

Ejemplo 7

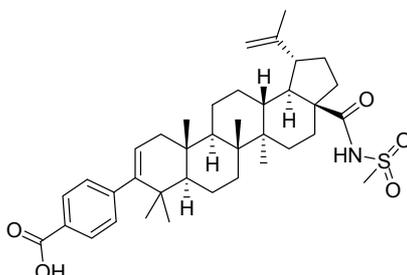
- 20 Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(N,N-dimetilsulfamoilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N,N-dimetilsulfamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 10 %). CLEM: m/e 663,5 (M-H)⁻, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,99 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 5,30 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,05 (td, *J*=10,99, 4,27 Hz, 1 H), 2,98 (s, 6 H), 2,48 (td, *J*=12,13, 3,20 Hz, 1 H), 2,11 (dd, *J*=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 2,00 - 1,90 (m, 2 H), 1,84 (dd, *J*=12,21, 7,63 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,76 - 0,95 (m, 18 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H).

Ejemplo 8

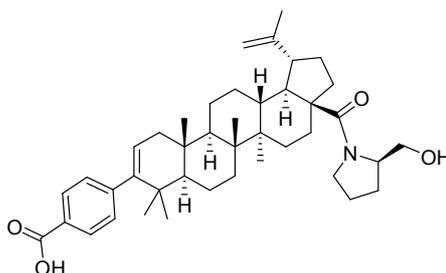
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilsulfonilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con metansulfonamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 19 %). CLEM: m/e 634,4 (M-H)⁻, 2,01 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,31 - 5,27 (m, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,07 (td, J=10,99, 4,58 Hz, 1 H), 2,45 (td, J=12,44, 3,20 Hz, 1 H), 1,99 - 1,87 (m, 2 H), 1,83 (dd, J=12,51, 7,63 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,75 - 0,95 (m, 18 H), 1,01 (s, 6 H), 0,97 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H).

Ejemplo 9

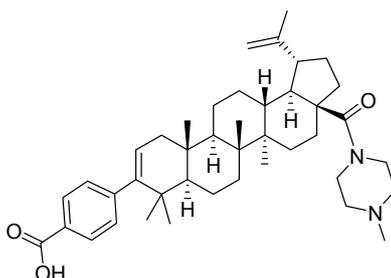
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con D(-)prolinol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 27 %). CLEM: m/e 640,6 (M-H)⁻, 2,18 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,99 (d, J=8,53 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=8,53 Hz, 2 H), 5,34 - 5,30 (m, 1 H), 4,75 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,40 - 4,33 (m, 1 H), 3,89 - 3,81 (m, 1 H), 3,69 - 3,63 (m, 1 H), 3,60 - 3,54 (m, 1 H), 3,35 (ddd, J=10,73, 8,34, 6,27 Hz, 1 H), 3,06 - 2,93 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 2,14 - 0,95 (m, 25 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 6 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H).

Ejemplo 10

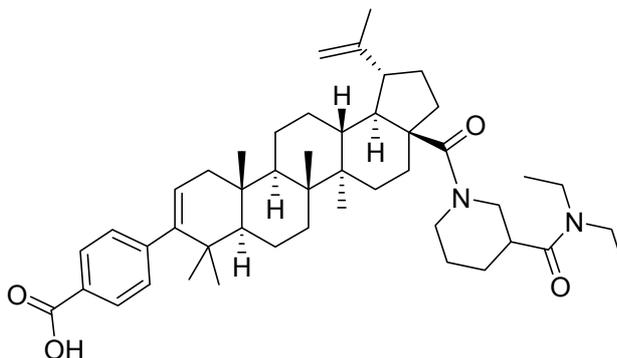
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-metilpiperazina como la amina reactiva. El producto se aisló como una película blanca (8 mg, 10 %). CLEM: m/e 639,7 (M-H)⁻, 2,22 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,29 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,52 (s a, 4 H), 3,68 - 3,58 (m, 2 H), 3,38 (s a, 4 H), 2,99 - 2,90 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,86 - 2,78 (m, 1 H), 2,73 - 2,57 (m, 2 H), 2,11 (dd, J=17,09, 6,41 Hz, 1 H), 1,98 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 1,69 (s, 3 H), 1,88 - 0,95 (m, 15 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 6 H), 0,93 (s, 3 H), 0,92 (s a, 3 H). Nota: los picos de piperazina son más amplios en la línea base.

Ejemplo 11

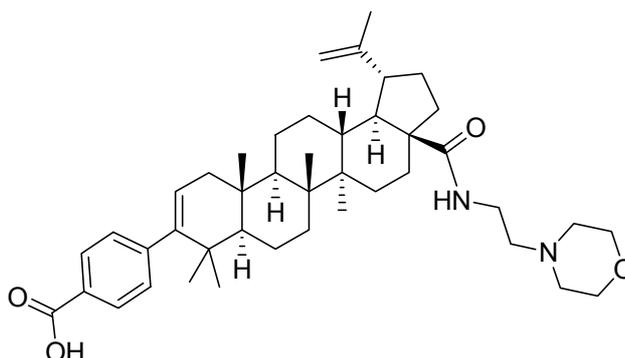
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dietilcarbamoyl)piperidin-1-carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N,N-dietilnipecotamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (42 mg, 46 %). CLEM: m/e 723,7 (M-H)⁻, 2,21 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,01 - 7,95 (m, 2 H), 7,24 - 7,24 (m, 2 H), 5,30 (d, J=4,27 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,76 - 4,71 (m, 1 H), 1,72 - 1,66 (m, 3 H), 3,59 - 0,95 (m, 42 H), 1,02 - 0,99 (m, 3 H), 0,99 - 0,95 (m, 6 H), 0,95 - 0,90 (m, 6 H).

Ejemplo 12

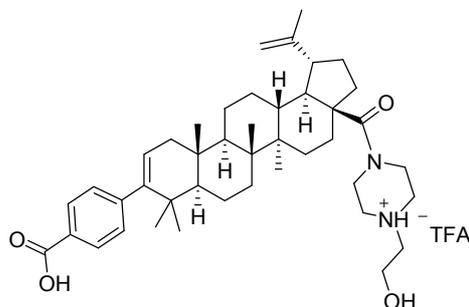
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-morfolinoetilcarbamoyl)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N-(2-aminoetil)morfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (13,7 mg, 16 %). CLEM: m/e 669,7 (M-H)⁻, 2,14 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 12,70 (s a, 1 H), 7,97 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,24 - 7,18 (m, 3 H), 5,29 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,99 (s a, 4 H), 3,80 - 3,72 (m, 1 H), 3,70 - 3,61 (m, 1 H), 3,56 (t, J=11,44 Hz, 2 H), 3,23 (t, J=5,19 Hz, 2 H), 3,08 (td, J=10,76, 4,12 Hz, 1 H), 2,96 - 2,87 (m, 2 H), 2,48 - 2,39 (m, 1 H), 2,09 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 2,01 (d, J=13,73 Hz, 1 H), 0,98 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,89 - 0,95 (m, 19 H), 0,95 (s, 6 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 13

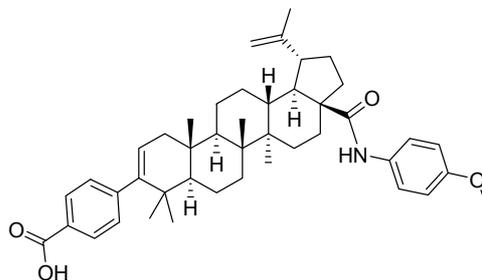
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-(2-hidroxiethyl)piperazin-1-carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-(2-hidroxiethyl)piperazina como la amina reactiva. El producto se aisló como una película blanca (2,6 mg, 2,6 %). CLEM: m/e 669,6 (M-H)⁻; 2,13 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,93 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,23 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 5,31 (d, J=6,27 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,92 - 3,87 (m, 1 H), 3,52 - 3,10 (m, 10 H), 3,01 - 2,83 (m, 2 H), 2,23 - 2,11 (m, 1 H), 2,07 - 1,97 (m, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,91 - 0,95 (m, 20 H), 1,03 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

Ejemplo 14

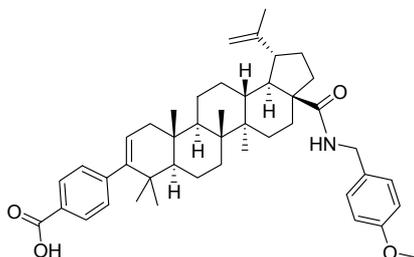
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-metoxifenilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con p-anisidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido de color tostado (40 mg, 47 %). CLEM: m/e 662,6 (M-H)⁻; 2,15 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 7,40 - 7,34 (m, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,90 - 6,84 (m, 2 H), 5,31 - 5,28 (m, 1 H), 4,76 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,21 (td, J=11,06, 4,43 Hz, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 1 H), 2,16 - 1,97 (m, 3 H), 1,89 (dd, 1 H), 1,76 (d, J=10,99 Hz, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,72 - 0,95 (m, 16 H), 0,97 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 15

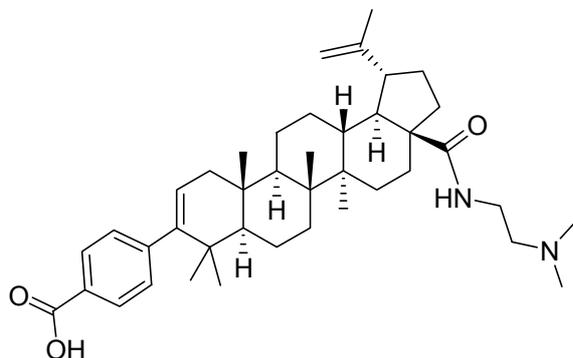
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-metoxibencilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-aminometil-anisol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blancuzco (31 mg, 36 %). CLEM: m/e 676,6 (M-H)⁻, 2,16 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,99 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,24 - 7,19 (m, 4 H), 6,86 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H), 5,80 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H), 5,30 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,44 (dd, *J*=14,34, 5,80 Hz, 1 H), 4,30 (dd, *J*=14,34, 5,49 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,20 (td, *J*=10,99, 4,27 Hz, 1 H), 2,59 - 2,51 (m, 1 H), 2,11 (dd, *J*=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 2,04 - 1,94 (m, 1 H), 1,90 (d, *J*=13,12 Hz, 1 H), 1,78 - 1,72 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,71 - 0,95 (m, 16 H), 0,98 (s, 6 H), 0,94 (s, 3 H).

Ejemplo 16

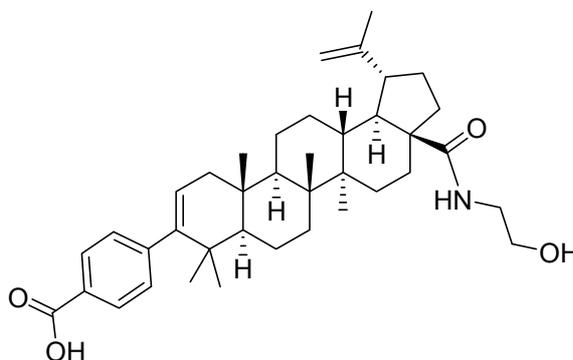
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N,N-dimetiletilendiamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (200 mg, 66 %). CLEM: m/e 627,6 (M-H)⁻, 2,20 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 12,52 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H), 7,40 (t, *J*=4,64 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 5,31 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,79 - 3,61 (m, 2 H), 3,30 - 3,20 (m, 2 H), 3,12 (td, *J*=10,79, 4,02 Hz, 1 H), 2,88 (s, 6 H), 2,51 - 2,42 (m, 1 H), 2,16 - 2,03 (m, 2 H), 1,00 (s, 3 H), 1,70 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,95 - 0,95 (m, 19 H), 0,98 (s, 3 H), 0,94 (s, 6 H).

Ejemplo 17

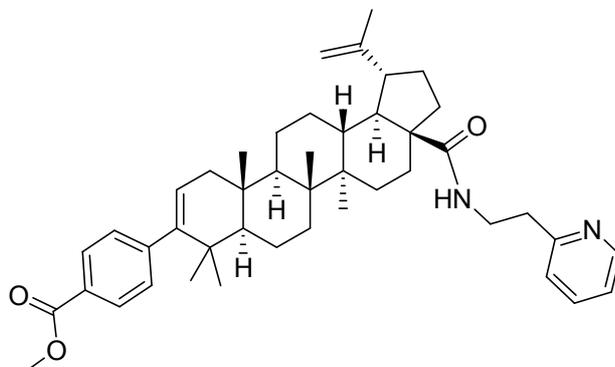
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-hidroxiethylcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con etanolamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 16 %). CLEM: m/e 600,6 (M-H)⁻, 2,06 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,99 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 6,07 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H), 5,33 - 5,25 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,74 (t, *J*=4,88 Hz, 2 H), 3,55 - 3,46 (m, 1 H), 3,43 - 3,35 (m, 1 H), 3,12 (td, *J*=10,99, 3,97 Hz, 1 H), 2,52 - 2,45 (m, 1 H), 2,10 (dd, *J*=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 2,03 - 1,92 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,82 - 0,95 (m, 18 H), 0,97 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 20

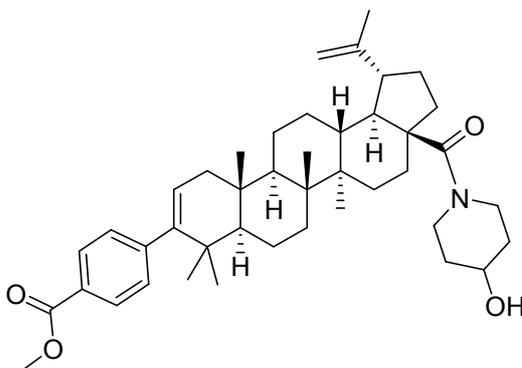
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación de amida C-28 con 2-(2-aminoetil)piridina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (44 mg, 25 %). CLEM: m/e 677,63 (M+H)⁺, 2,71 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,52 (d, *J*=3,97 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,62 (td, *J*=7,63, 1,83 Hz, 1 H), 7,21 - 7,12 (m, 5 H), 6,73 (t, *J*=5,34 Hz, 1 H), 5,26 (dd, *J*=6,26, 1,68 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,67 (q, *J*=6,00 Hz, 2 H), 3,10 (td, *J*=11,14, 3,97 Hz, 1 H), 3,03 - 2,97 (m, 2 H), 2,41 (td, *J*=12,21, 3,36 Hz, 1 H), 2,07 (dd, *J*=17,40, 6,41 Hz, 1 H), 2,00 - 1,94 (m, 1 H), 1,94 - 1,84 (m, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,74 - 0,92 (m, 17 H), 0,92 (s, 3 H), 0,89 (s, 6 H), 0,88 (s, 3 H).

Ejemplo 21

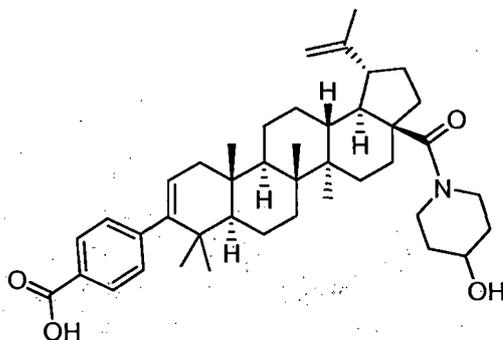
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-hidroxipiperidina como la amina reactiva. CLEM: m/e 656,6 (M+H)⁺, 3,10 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,92 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H), 5,28 (dd, *J*=6,26, 1,68 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,19 - 3,88 (m, 2 H), 3,22 - 3,01 (m, 2 H), 3,01 (td, *J*=10,99, 3,36 Hz, 1 H), 2,97 - 2,90 (m, 1 H), 2,15 - 2,06 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 2,01 - 0,95 (m, 25 H), 0,99 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H).

Ejemplo 22

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



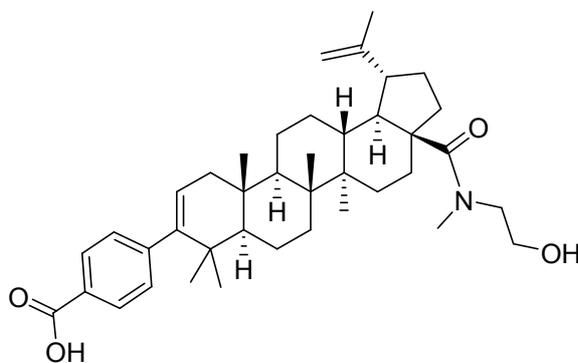
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-hidroxipiperidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7,7 mg, 9,4 %). CLEM: m/e 642,6 (M+H)⁺, 2,46 min (método 2). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,00 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,24 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 5,32 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 4,75 (d, J=1,51 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,21 - 3,89 (m, 3 H), 3,25 - 2,90 (m, 4 H), 1,71 (s, 3 H), 2,17 - 0,95 (m, 26 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

15

Ejemplo 23

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxi)etil)(metil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

20

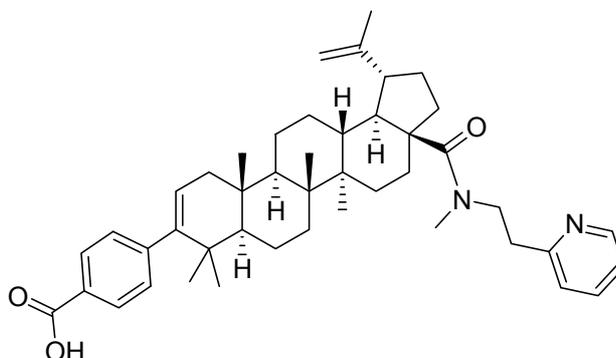


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-metilaminoetanol como la amina reactiva. El producto se aisló como una película blanca (6,1 mg, 7,8 %). CLEM: m/e 616,6 (M+H)⁺, 2,50 min (método 2). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (d, J=7,63 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,31 - 5,27 (m, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,81 (t, J=4,73 Hz, 2 H), 3,58 - 3,53 (m, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 3,01 - 2,93 (m, 1 H), 2,88 (t, J=10,83 Hz, 1 H), 2,29 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,16 - 2,03 (m, 3 H), 1,94 - 1,81 (m, 1 H), 1,69 (s, 3 H), 1,78 - 0,95 (m, 16 H), 1,00 (s, 6 H), 0,97 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

30

Ejemplo 24

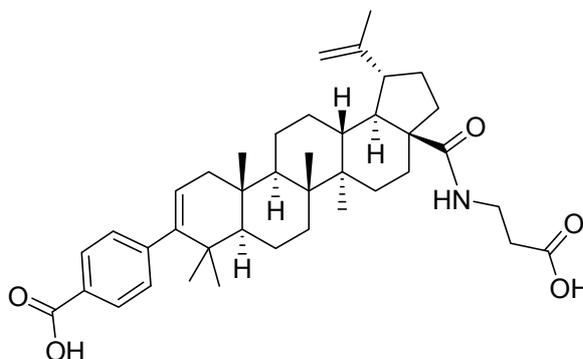
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metil(2-(piridin-2-il)etil)carbamoi)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(2-metilaminoetil)piridina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 25 %). CLEM: m/e 675,7 (M-H)⁻, 2,23 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,71 (td, J=7,63, 1,53 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J=7,02, 5,19 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,23 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,69 - 3,60 (m, 1 H), 3,02 - 2,84 (m, 7 H), 2,19 (d, J=12,82 Hz, 1 H), 2,07 (dd, J=17,55, 6,56 Hz, 1 H), 2,01 - 1,93 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,72 - 0,95 (m, 19 H), 0,95 (s, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 25

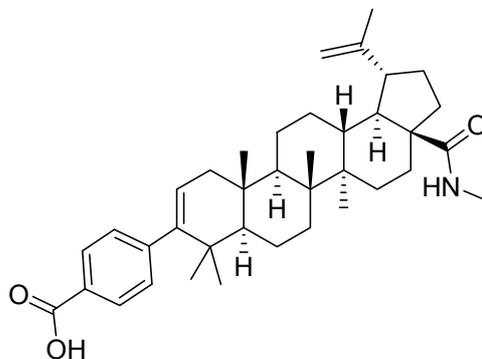
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-carboxietilcarbamoi)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con beta-alanina, clorhidrato de etiléster como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (102 mg, 73 %). CLEM: m/e 628,6 (M-H)⁻, 1,96 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,20 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,27 (t, J=6,10 Hz, 1 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,75 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,63 - 3,47 (m, 2 H), 3,08 (td, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 2 H), 2,39 (td, J=12,21, 3,36 Hz, 1 H), 2,06 - 1,90 (m, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,79 - 0,95 (m, 18 H), 0,95 (s, 3 H), 0,88 (s a, 9 H).

Ejemplo 26

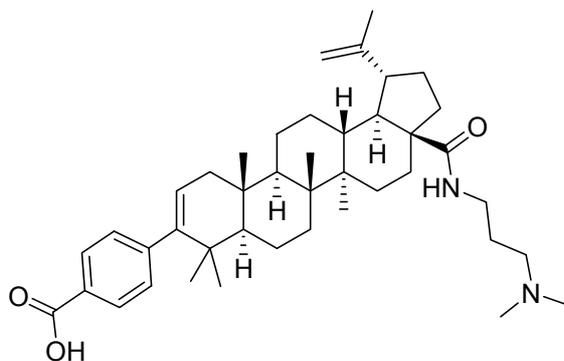
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(metilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con metilamina (2 M en THF, 10 equiv. usados) como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (92 mg, 77 %). CLEM: m/e 570,6 (M-H)⁻; 2,22 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (s a, 1 H), 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,49 (q, J=4,27 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,04 (td, J=10,76, 4,43 Hz, 1 H), 2,66 - 2,59 (m, 1 H), 2,56 (d, J=4,58 Hz, 3 H), 2,13 - 2,04 (m, 2 H), 1,64 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 1,80 - 0,93 (m, 19 H), 0,91 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 27

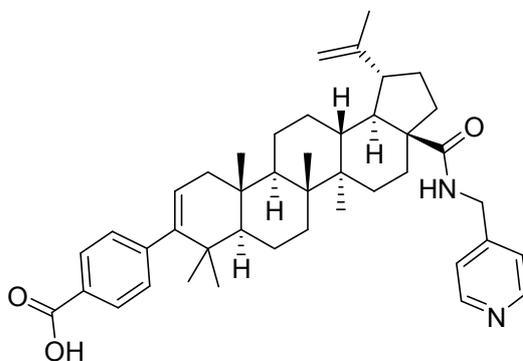
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(dimetilamino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 3-(dimetilamino)propilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (65 mg, 51 %). CLEM: m/e 641,7 (M-H)⁻; 2,22 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,80 (t, J=5,80 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 3,14 - 3,07 (m, 2 H), 3,03 (td, J=10,76, 4,43 Hz, 1 H), 2,95 (t, J=7,48 Hz, 2 H), 2,72 (s, 6 H), 2,66 - 2,57 (m, 1 H), 2,13 (d, J=13,12 Hz, 1 H), 2,07 (dd, J=17,55, 6,56 Hz, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,83 - 0,95 (m, 21 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 28

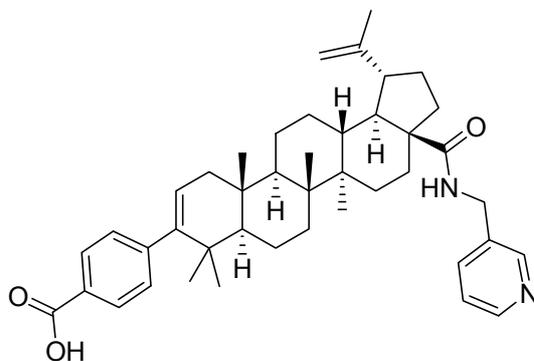
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(piridin-4-ilmetilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-picolilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 11 %). CLEM: m/e 647,7 (M-H)⁻, 2,21 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (d, J=5,80 Hz, 2 H), 8,30 (t, J=5,95 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,23 (d, J=5,80 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,23 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,66 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,31 - 4,25 (m, 1 H), 4,23 - 4,18 (m, 1 H), 3,01 (td, J=10,99, 4,58 Hz, 1 H), 2,60 - 2,53 (m, 1 H), 2,22 (d, J=13,73 Hz, 1 H), 2,06 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 1,87 (dd, J=12,05, 7,78 Hz, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,77 - 0,95 (m, 18 H), 0,96 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H), 0,83 (s, 3 H).

Ejemplo 29

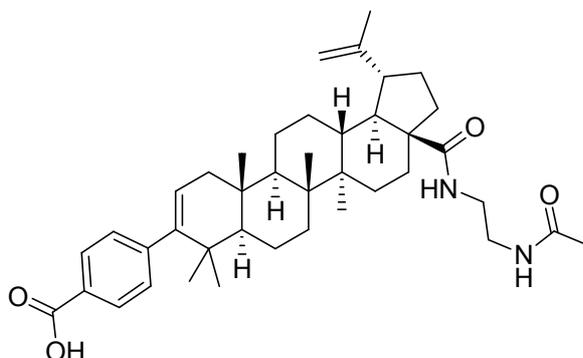
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(piridin-3-ilmetilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 3-(aminometil)piridina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blancuzco (25 mg, 18 %). CLEM: m/e 647,6 (M-H)⁻, 2,21 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 8,43 (dd, J=4,58, 1,53 Hz, 1 H), 8,26 (t, J=5,95 Hz, 1 H), 7,84 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,64 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J=7,78, 4,73 Hz, 1 H), 7,18 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,23 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,31 (dd, J=15,11, 5,95 Hz, 1 H), 4,18 (dd, J=14,95, 5,80 Hz, 1 H), 3,03 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,60 - 2,53 (m, 1 H), 2,18 (d, J=13,43 Hz, 1 H), 2,06 (dd, J=17,24, 6,56 Hz, 1 H), 1,81 (dd, J=11,90, 7,63 Hz, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,74 - 0,95 (m, 18 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H), 0,79 (s, 3 H).

Ejemplo 30

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-acetamidoetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



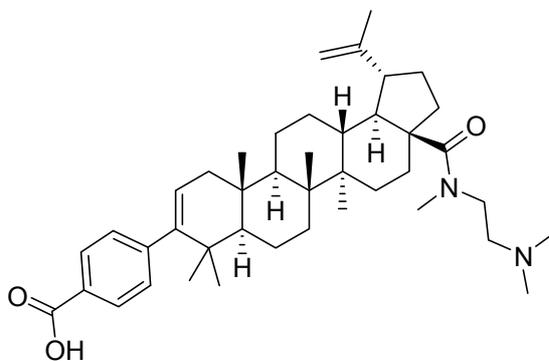
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N-acetiletileno como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (43 mg, 34 %). CLEM: m/e 641,7 (M-H)⁺, 2,19 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,84 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,60 (s a, 1 H), 7,19 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,23 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,54 (s, 1 H), 3,16 - 2,97 (m, 5 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 2,13 - 2,03 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 1,82 - 0,95 (m, 19 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

15

Ejemplo 31

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)(metil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

20

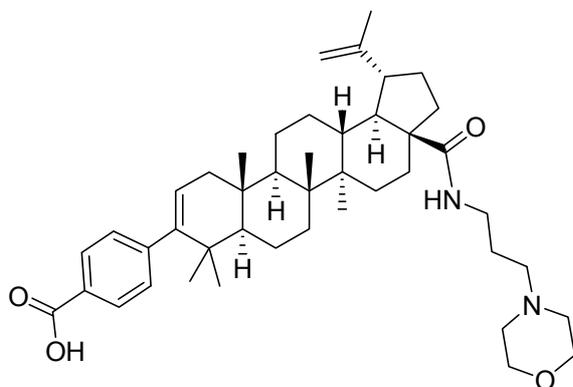


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N,N,N'-trimetiletilendiamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (58 mg, 48 %). CLEM: m/e 641,7 (M-H)⁺, 2,31 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 3,68 - 3,45 (m, 2 H), 2,94 - 2,81 (m, 2 H), 3,08 (s a, 5 H), 2,73 (s a, 6 H), 2,23 (s a, 1 H), 2,13 - 1,98 (m, 2 H), 1,66 (s, 3 H), 1,73 - 0,95 (m, 18 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

30

Ejemplo 32

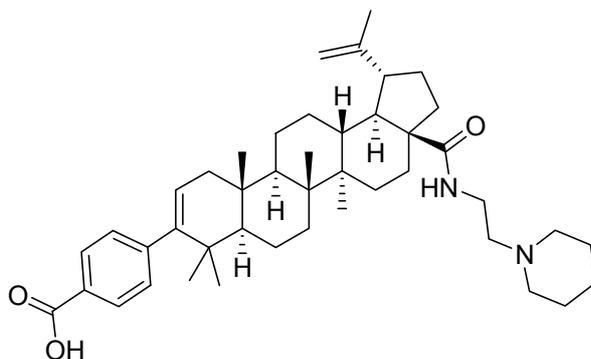
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-morfolinopropilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N-(3-aminopropil)morfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (94 mg, 93 %). CLEM: m/e 683,8 (M-H)⁺, 2,25 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (s a, 1 H), 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,79 (s a, 1 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,05 - 3,92 (m, 2 H), 3,78 - 3,67 (m, 2 H), 3,62 (s a, 1 H), 3,17 - 2,95 (m, 6 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,31 (s a, 1 H), 2,19 - 2,02 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,86 - 0,95 (m, 22 H), 0,92 (s, 3 H), 0,89 (s, 6 H).

Ejemplo 33

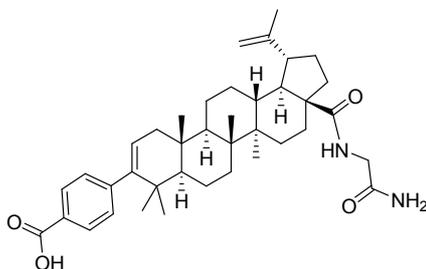
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(piperidin-1-il)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N-(2-aminoetil)piperidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (100 mg, 75 %). CLEM: m/e 667,7 (M-H)⁺, 2,29 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, Pyr) δ ppm 8,47 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,81 (s a, 1 H), 7,41 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,40 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,98 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 4,81 (s a, 1 H), 3,73 - 3,56 (m, 3 H), 3,13 - 3,05 (m, 1 H), 2,58 (t, J=6,26 Hz, 2 H), 2,48 - 2,35 (m, 4 H), 2,25 (t, J=8,39 Hz, 1 H), 2,17 - 2,06 (m, 2 H), 2,03 - 1,95 (m, 1 H), 1,82 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 1,85 - 0,95 (m, 23 H), 1,10 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 34

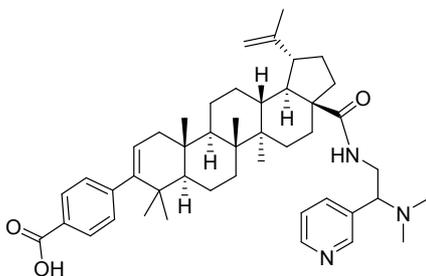
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-amino-2-oxoetilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con clorhidrato de glicinamida como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (29 mg, 33 %). CLEM: m/e 613,6 (M-H)⁻, 2,16 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,31 (t, J=5,34 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,31 - 5,27 (m, 1 H), 4,75 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,00 (dd, J=16,17, 5,19 Hz, 1 H), 3,89 (dd, J=16,17, 5,19 Hz, 1 H), 3,11 (td, J=11,06, 4,73 Hz, 1 H), 2,46 (td, J=12,13, 3,51 Hz, 1 H), 2,10 (dd, J=17,24, 6,56 Hz, 1 H), 2,04 - 1,87 (m, 2 H), 1,81 (dd, J=12,05, 7,78 Hz, 1 H), 1,69 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,76 - 0,95 (m, 17 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H).

Ejemplo 35

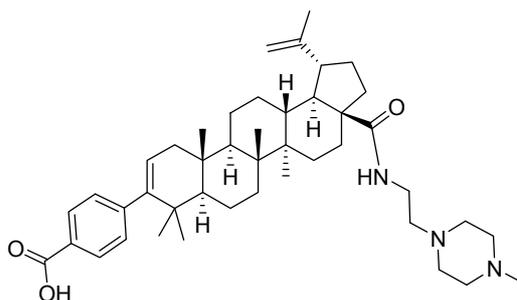
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (2-amino-1-(3-piridil)etil)dimetilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (80 mg, 78 %). CLEM: m/e 704,7 (M-H)⁻, 2,23 min (método 3).

Ejemplo 36

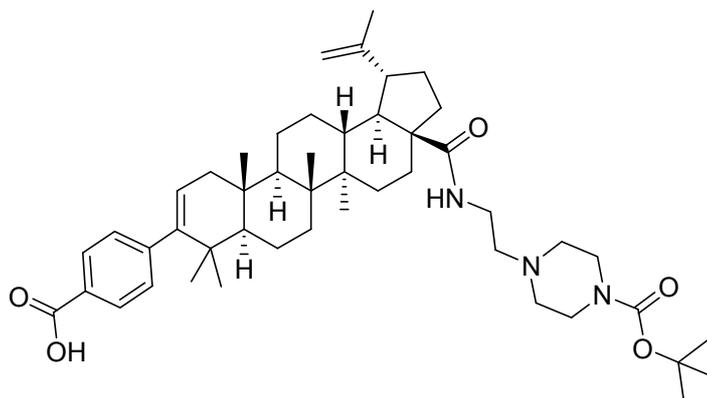
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilcarbamoyl)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (56 mg, 56 %). CLEM: m/e 682,7 (M-H)⁻, 2,25 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (s a, 1 H), 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,68 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,02 - 2,32 (m, 17 H), 2,15 (d, J=12,51 Hz, 1 H), 2,08 (dd, J=17,09, 6,10 Hz, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,88 - 0,94 (m, 19 H), 0,92 (s, 3 H), 0,89 (s, 6 H).

Ejemplo 37

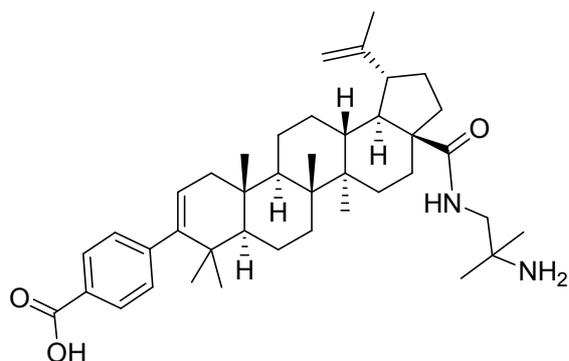
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-N-(2-aminometil)-1-N-Boc-piperazina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (69 mg, 56 %). CLEM: m/e 768,8 (M-H)⁻, 2,32 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (s a, 1 H), 7,96 (s a, 1 H), 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,00 (s a, 2 H), 3,53 - 3,40 (m, 4 H), 3,32 - 2,96 (m, 6 H), 2,67 - 2,53 (m, 1 H), 2,18 - 2,03 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 0,96 (s, 3 H), 1,84 - 0,95 (m, 20 H), 0,95 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 38

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-amino-2-metilpropilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

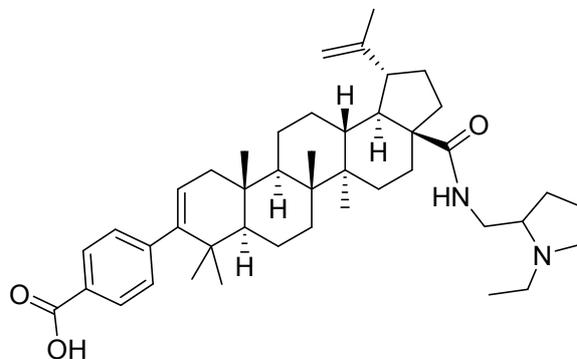


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,2-diamino-2-metilpropano como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (66 mg, 68 %). CLEM: m/e 627,7 (M-H)⁻, 2,19 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,76 (t, J=6,41 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,66 (dd, J=14,95, 6,10 Hz, 1 H), 3,58 (dd, J=14,65, 5,49 Hz, 1 H), 3,15 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,63 (td, J=12,36, 3,36 Hz, 1 H), 2,29 (d, J=13,73 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,42 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 2,23 - 0,95 (m, 20 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

40

Ejemplo 39

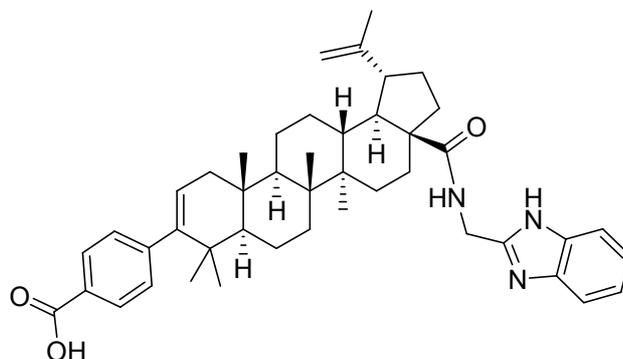
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1-etilpirrolidin-2-il)metilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-etil-2-amino metilpirrolidina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (35 mg, 34 %). CLEM: m/e 667,7 (M-H)⁺, 2,27 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,18 (s a, 1 H), 8,06 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,40 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,06 - 3,67 (m, 4 H), 3,58 - 3,43 (m, 1 H), 3,26 - 3,12 (m, 3 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 2,41 (d, J=13,12 Hz, 1 H), 1,77 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 2,34 - 0,95 (m, 27 H), 1,03 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H).

Ejemplo 40

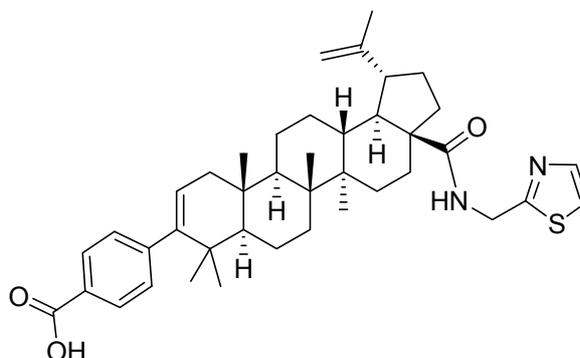
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-aminometilbenzimidazol, HCl como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido de color tostado (32 mg, 46 %). CLEM: m/e 686,7 (M-H)⁺, 2,27 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (s a, 1 H), 8,49 (t, J=4,52 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, 2 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,22 (ddd, 2 H), 5,24 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 4,65 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 4,55 (s a, 2 H), 4,53 (s, 1 H), 3,00 (td, J=10,79, 4,27 Hz, 1 H), 2,51 - 2,43 (m, 1 H), 2,26 (d, J=12,80 Hz, 1 H), 2,06 (dd, J=16,81, 6,27 Hz, 1 H), 1,95 (dd, J=11,42, 7,91 Hz, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 1,81 - 0,83 (m, 18 H), 0,68 (s, 3 H).

Ejemplo 41

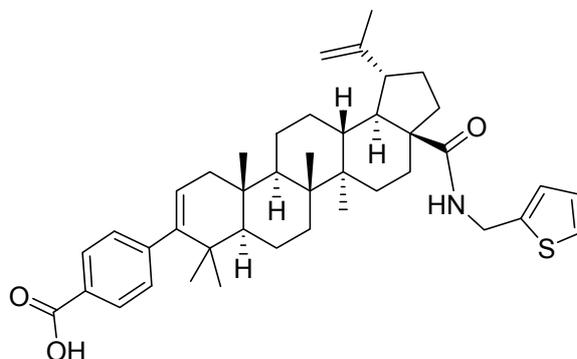
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(tiazol-2-ilmetilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con clorhidrato de 2-aminometiltiazol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (55 mg, 85 %). CLEM: m/e 653,6 (M-H)⁺, 2,23 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,53 (t, *J*=5,90 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 5,26 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 4,63 - 4,45(m, 3 H), 3,00 - 3,09 (m, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 1 H), 2,21 (d, *J*=12,80 Hz, 1 H), 2,09 (dd, *J*=17,44, 6,15 Hz, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,94 - 0,95 (m, 20 H), 0,96 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 6 H).

Ejemplo 42

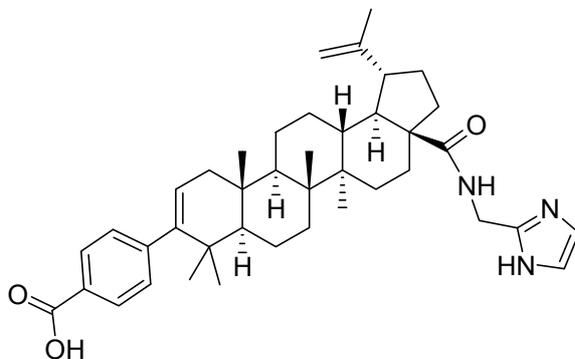
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(tiofen-2-ilmetilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-tiofenmetilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (44 mg, 66 %). CLEM: m/e 652,7 (M-H)⁺, 2,24 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,81 (s a, 1 H), 8,25 (t, *J*=5,90 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,37 (dd, *J*=4,39, 1,88 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 6,97 - 6,92 (m, 2 H), 5,26 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,48 (dd, *J*=15,31, 5,77 Hz, 1 H), 4,37 (dd, *J*=15,06, 6,02 Hz, 1 H), 3,11 - 3,01 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,16 (d, *J*=12,80 Hz, 1 H), 2,09 (dd, *J*=17,19, 6,15 Hz, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,88 - 0,94 (m, 19 H), 0,97 (s, 6 H), 0,91 (s, 3 H), 0,90 (s, 6 H).

Ejemplo 43

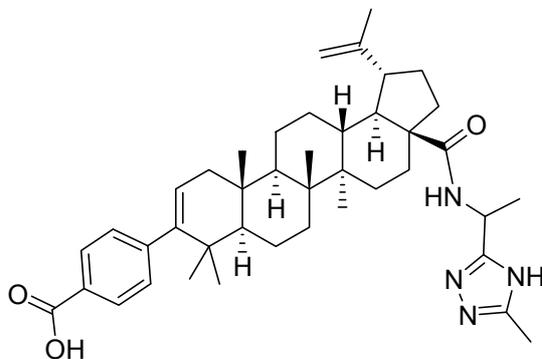
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((1H-imidazol-2-il)metilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con clorhidrato de 2-aminometil-1H-imidazol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (35 mg, 52 %). CLEM: m/e 636,7 (M-H)⁻, 2,23 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (t, J=5,14 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,37 (s, 2 H), 7,23 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 5,25 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=2,26 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 4,41 - 4,30 (m, 2 H), 3,01 (td, J=10,98, 5,14 Hz, 1 H), 2,54 - 2,44 (m, 1 H), 2,23 - 2,16 (m, 1 H), 2,08 (dd, J=17,94, 6,65 Hz, 1 H), 1,91 - 1,83 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,77 - 0,95 (m, 19 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,90 (s, 6 H), 0,77 (s, 3 H).

Ejemplo 44

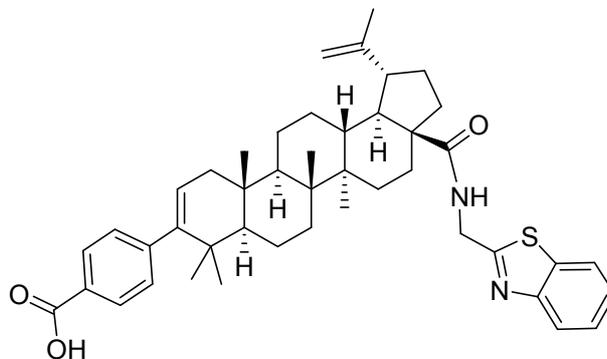
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etanamina, 2 HCl como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (24 mg, 35 %). CLEM: m/e 665,7 (M-H)⁻, 2,20 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,29 (s a, 1 H), 12,85 (s a, 1 H), 7,86 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,63 (s a, 1 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,98 (s a, 1 H), 4,66 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,54 (s, 1 H), 3,00 (td, J=10,83, 4,58 Hz, 1 H), 2,67 - 2,67 (m, 1 H), 2,34 - 2,20 (m, 4 H), 2,08 (dd, J=17,24, 6,26 Hz, 1 H), 1,91 (dd, J=11,29, 7,93 Hz, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,80 - 0,93 (m, 21 H), 0,93 (s, 3 H), 0,89 (s, 6 H).

Ejemplo 45

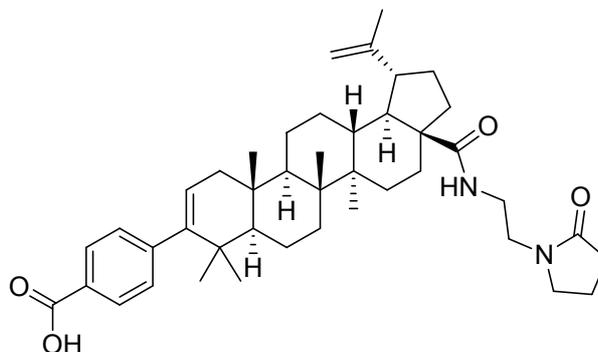
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzo[d]tiazol-2-ilmetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con clorhidrato de 1,3-benzotiazol-2-ilmetilamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (55 mg, 85 %). CLEM: m/e 703,7 (M-H)⁻, 2,28 min (método 3). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (s a, 1 H), 8,64 (t, J=5,90 Hz, 1 H), 8,09 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=7,53 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,54 - 7,49 (m, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 1 H), 7,23 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 5,26 (d, J=4,77 Hz, 1 H), 4,69 (d, J=2,01 Hz, 1 H), 4,66 (d, J=6,02 Hz, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 3,04 (td, J=10,98, 4,14 Hz, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,30 - 2,22 (m, 1 H), 2,09 (dd, J=17,19, 6,40 Hz, 1 H), 2,00 - 1,91 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,74 - 0,95 (m, 17 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 6 H).

Ejemplo 46

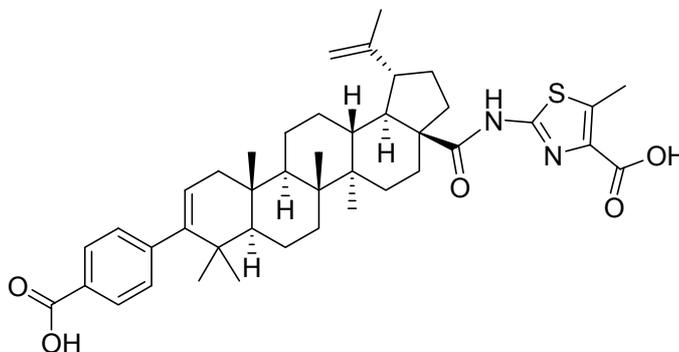
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (52 mg, 45 %). CLEM: m/e 667,5 (M-H)⁻, 2,19 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,30 - 6,26 (m, 1 H), 5,29 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,74 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,54 - 3,41 (m, 6 H), 3,14 (td, J=11,06, 4,12 Hz, 1 H), 2,51 - 2,43 (m, 1 H), 2,41 (t, J=8,09 Hz, 2 H), 2,02 - 2,14 (m, 3 H), 1,99 - 1,85 (m, 2 H), 1,68 (s, 3 H), 1,77 - 0,95 (m, 18 H), 0,98 (s, 6 H), 0,96 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 47

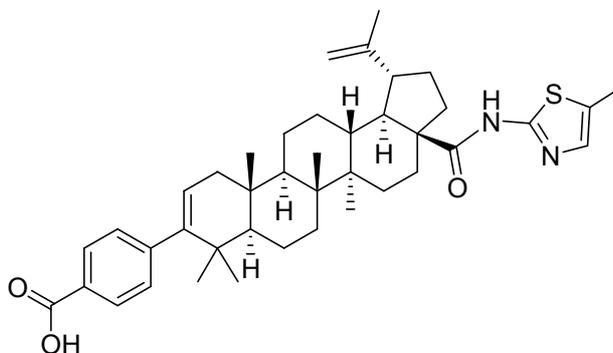
Preparación del ácido 2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)-5-metiltiazol-4-carboxílico.



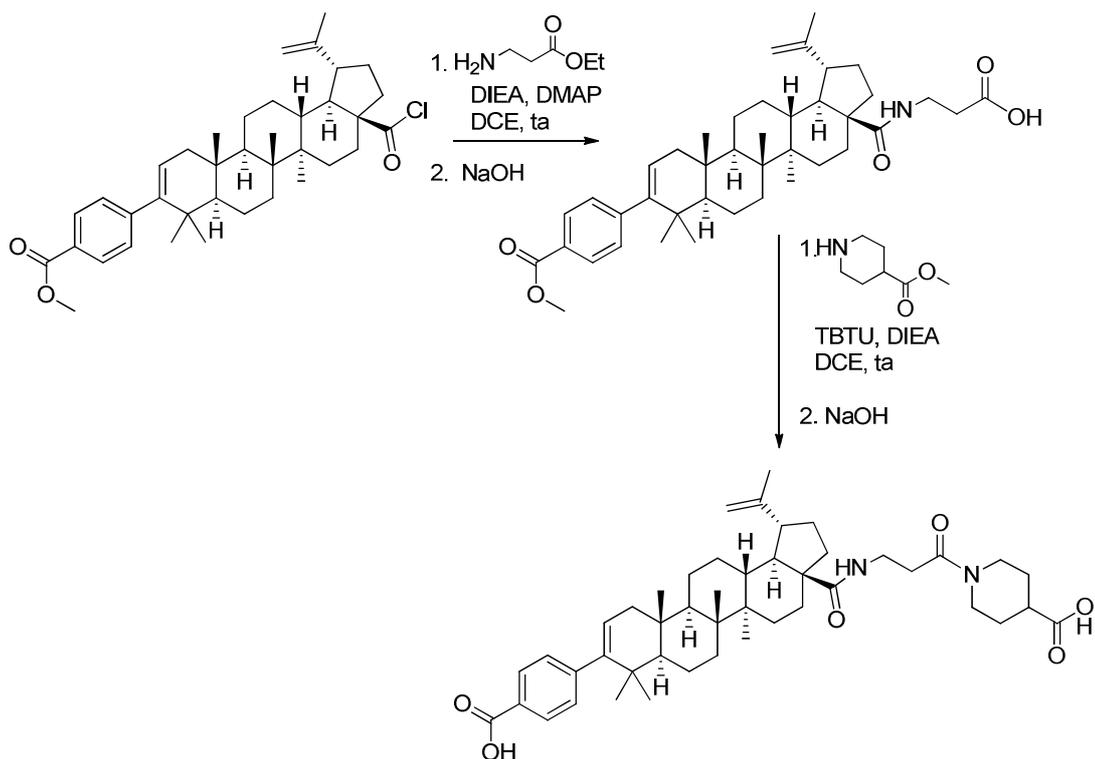
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con etiléster del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 16 %). CLEM: m/e 697,4 (M-H)⁻, 2,41 min (método 4). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 3,11 - 3,19 (m, 1 H), 2,78 - 2,86 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,41 (d, J=13,73 Hz, 1 H), 1,77 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,86 - 2,28 (m, 20 H).

Ejemplo 48

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

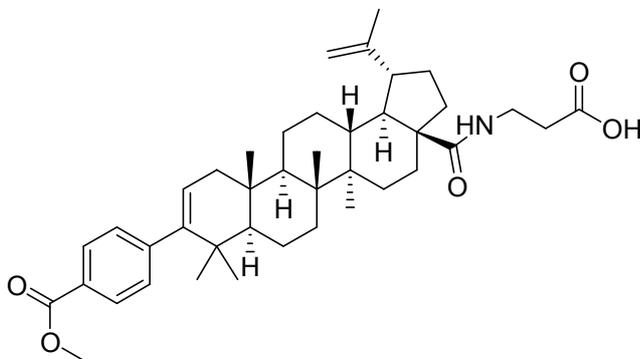


Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con etiléster del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico como la amina reactiva. Luego de la hidrólisis del carboxilato de tiazol, la descarboxilación ocurre como un subproducto menor. El producto se aisló como un sólido blanco (4,3 mg, 4,7 %). CLEM: m/e 653,4 (M-H)⁻, 2,68 min (método 4). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,99 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 5,30 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,10 - 3,18 (m, 1 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,45 (d, J=13,73 Hz, 1 H), 2,39 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,80 - 2,17 (m, 20 H).



Preparación del ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoico. Intermediario 8.

5



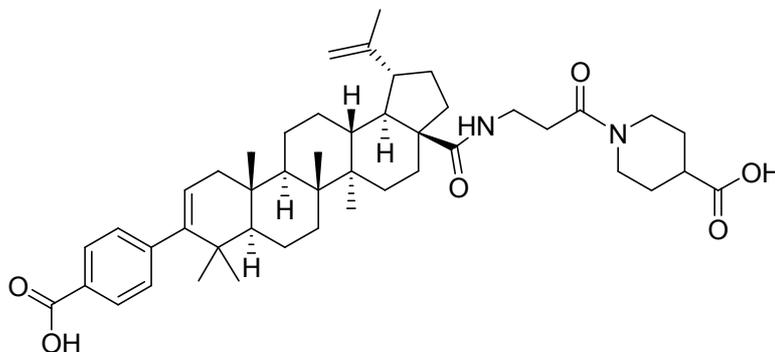
10

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la formación de amida C-28 con beta-alanina, clorhidrato de etiléster como la amina reactiva. El etiléster resultante se hidrolizó con 4 equiv. de NaOH 1 N y 1,4-dioxano como solvente a temperatura ambiente. Luego de 1,5 horas, la mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage (0-50 % de acetato de etilo en hexanos con 0,1 % de ácido acético agregado) para generar el producto del título como un sólido blanco (330 mg, 61 %). CLEM: m/e 642,4 (M-H)⁻, 2,89 min (método 4). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,92 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,18 (t, J=5,80 Hz, 1 H), 5,26 - 5,29 (m, 1 H), 4,74 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,11 (td, J=11,06, 4,12 Hz, 1 H), 2,64 (t, J=5,49 Hz, 2 H), 2,43 - 2,50 (m, 1 H), 2,09 (dd, J=17,40, 6,10 Hz, 1 H), 1,88 - 1,98 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,97 - 1,77 (m, 18 H), 0,96 (s, 3 H), 0,91 (s, 6 H).

20

Ejemplo 49

Preparación del ácido 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)piperidin-4-carboxílico.

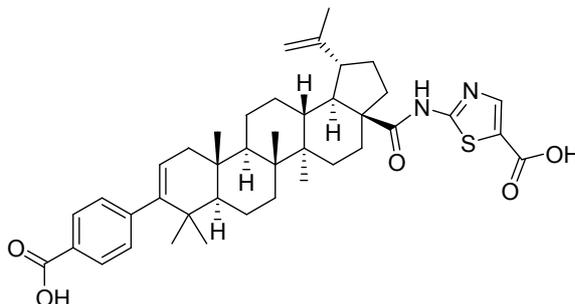


A una solución del ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoico (0,06 g, 0,093 mmol) en DCE (2 ml) se agregaron DIEA (0,049 ml, 0,280 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (0,048 g, 0,149 mmol) e isonipecotato de metilo (0,019 ml, 0,140 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15,75 horas, luego se diluyó con 7 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-75 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto previsto, 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,058 g, 0,075 mmol, 81 % de rendimiento), se aisló como una espuma blanca. CLEM: m/e 767,5 (M-H)⁻, 3,46 min (método 4).

A una solución de 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)piperidin-4-carboxilato de metilo (0,058 g, 0,075 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó NaOH (1 N) (0,377 ml, 0,377 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 15 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 5 ml de HCl 1 N y se extrajo con diclorometano (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-10 % de MeOH en gradiente de diclorometano, y se agregó 0,1 % de HOAc a la mezcla. El compuesto también se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (41,5 mg, 0,056 mmol, 74,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 739,4 (M-H)⁻, 2,37 min (método 4). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=6,10 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,43 - 4,53 (m, 1 H), 3,95 - 4,02 (m, 1 H), 3,46 - 3,70 (m, 2 H), 3,18 - 3,27 (m, 1 H), 3,13 (qd, J=11,04, 4,12 Hz, 1 H), 2,65 - 2,97 (m, 4 H), 2,47 - 2,57 (m, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,03 - 2,24 (m, 25 H), 1,00 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 50

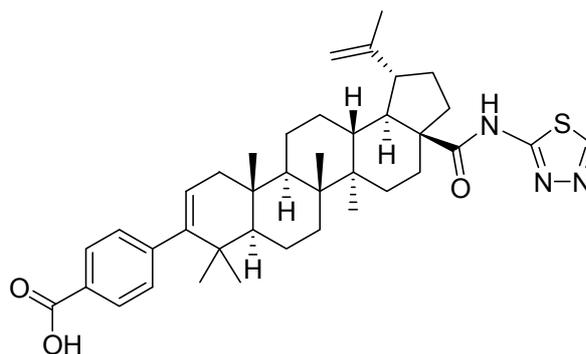
Preparación del ácido 2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)tiazol-5-carboxílico.



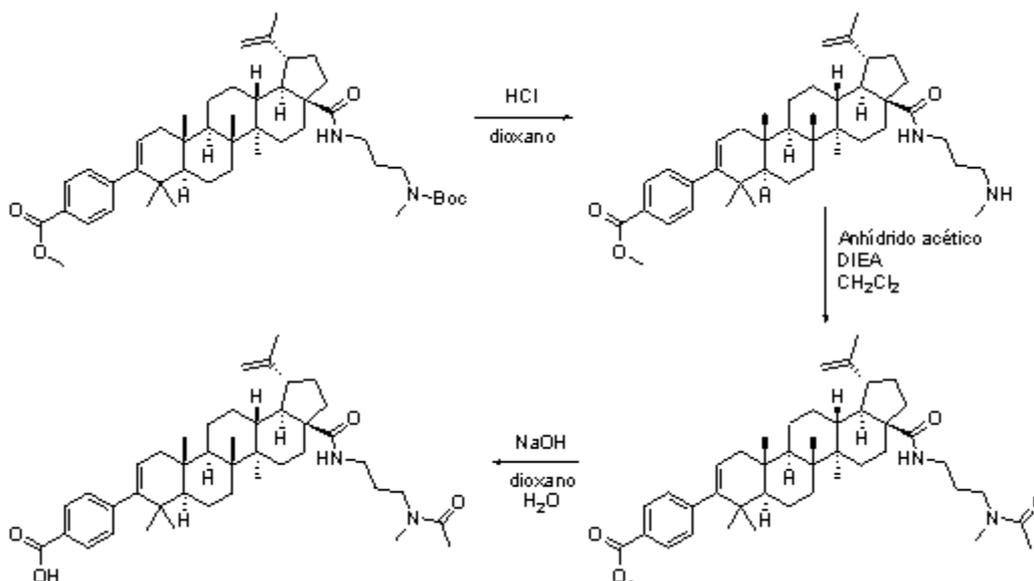
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-aminotiazol-5-carboxilato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 10,7 %). CLEM: m/e 683,3 (M-H)⁻, 2,36 min (método 4). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-*d*₄) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 3,16 (td, *J*=10,99, 4,58 Hz, 1 H), 2,79 - 2,86 (m, 1 H), 2,39 - 2,45 (m, 1 H), 1,77 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 - 2,25 (m, 20 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H).

Ejemplo 51

10 Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

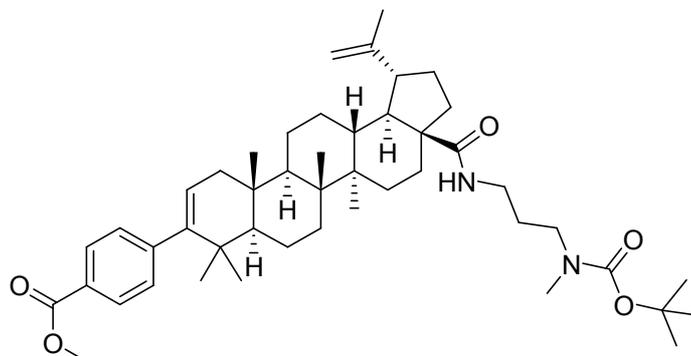


15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con etiléster del ácido 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico como la amina reactiva. Luego de la hidrólisis del carboxilato de tiadiazol, la descarboxilación ocurre como un subproducto menor. El producto se aisló como un sólido blanco (9 mg, 9,9 %). CLEM: m/e 640,3 (M-H)⁻, 2,53 min (método 4). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11,84 (s a, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 5,30 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,07 - 3,15 (m, 1 H), 2,57 - 2,65 (m, 1 H), 2,46 (d, *J*=13,73 Hz, 1 H), 2,07 - 2,16 (m, 2 H), 1,72 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 - 1,93 (m, 18 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H).



25

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 9.



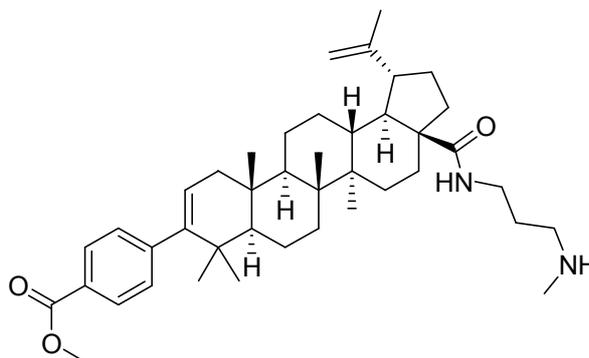
5

A un recipiente que contenía ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (0,1 g, 0,175 mmol) se agregó cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (3 ml, 6,00 mmol). La mezcla se burbujeó vigorosamente durante varios minutos; luego el burbujeo cesó y la solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se concentró dos veces más. El producto crudo se diluyó con DCE (2 ml), y se agregaron base de Hunig (0,152 ml, 0,873 mmol) y *tert*-butiléster del ácido N-(3-aminopropil)-N-metilcarbámico (0,061 g, 0,324 mmol) a la mezcla. Luego de agitar la mezcla durante 19 horas a temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-5 % de MeOH en gradiente de DCM. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (122 mg, 0,164 mmol, 94 % de rendimiento) como una espuma blanca. CLEM: m/e 741,6 (M-H)⁺; 3,41 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,90 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,17 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 5,26 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,74 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,57 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,40 - 3,04 (m, 5 H), 2,81 (s, 3 H), 2,51 (t, J=10,83 Hz, 1 H), 2,19 - 2,04 (m, 2 H), 1,99 - 1,87 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 0,98 (s, 3 H), 1,52 - 0,95 (m, 20 H), 0,97 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,90 (s, 6 H).

25

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(metilamino)propilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 10.

30



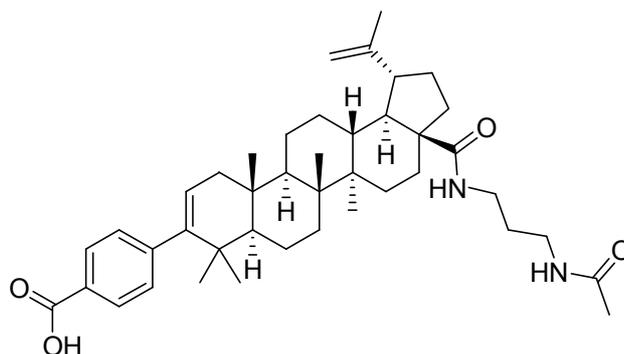
Un vial que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (122 mg, 0,164 mmol) se diluyó con HCl (4 M en dioxano) (3 ml, 12,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente, CL/EM indicaron que se completó la reacción. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: m/e 641,5 (M-H)⁺; 2,73 min (método 3).

40

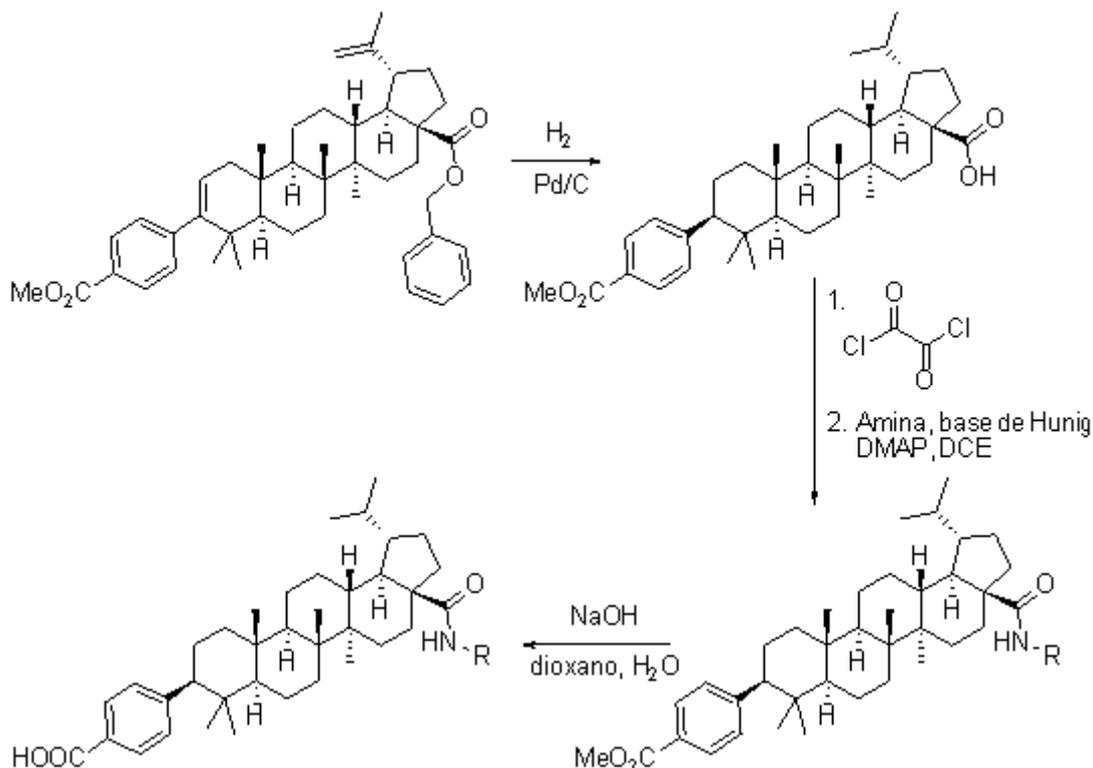
a presión reducida para obtener el producto del título (0,132 g, 100 %). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 3,29 (t, $J=6,71$ Hz, 2 H), 2,96 (t, $J=7,17$ Hz, 2 H), 1,99 (s, 3 H), 1,85 (quint, 2 H).

5 Ejemplo 53

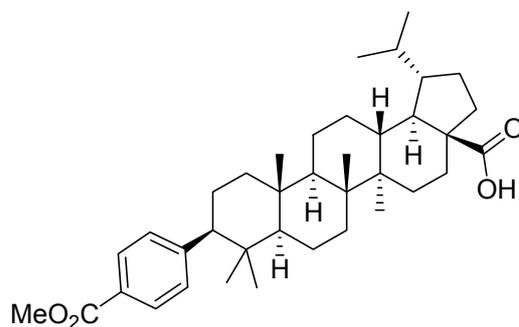
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-acetamidopropilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N-(3-aminopropil)acetamida, TFA como la amina reactiva (4,08 equiv. de la amina usada, 8,2 equiv. de la base de Hunig usada). El producto se aisló como un sólido blanco (77 mg, 90 %). CLEM: m/e 655,6 (M-H)⁺, 2,24 min (método 3). RMN ^1H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,98 (d, $J=7,93$ Hz, 2 H), 7,22 (d, $J=7,93$ Hz, 2 H), 6,30 (t, $J=6,26$ Hz, 1 H), 6,24 (t, $J=6,41$ Hz, 1 H), 5,29 (d, $J=5,80$ Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,44 - 3,33 (m, 2 H), 3,25 - 3,10 (m, 3 H), 2,58 - 2,50 (m, 1 H), 2,11 (dd, $J=17,40, 6,41$ Hz, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 2,06 - 0,95 (m, 22 H), 0,97 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

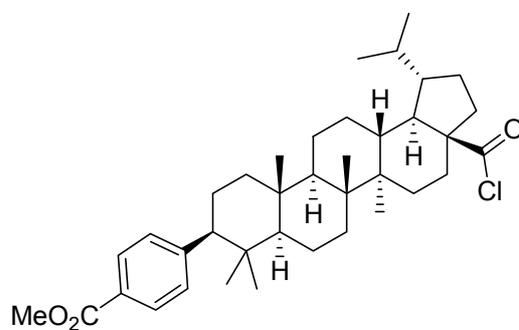


Preparación del ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico. Intermediario 12.



5 A una solución de 9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (0,2 g, 0,302 mmol) en etanol (5 ml), 1,4-dioxano (7 ml) y ácido acético (0,5 ml, 8,73 mmol) se agregó Pd/C (10 % en peso) (0,1 g, 0,094 mmol). La mezcla se purgó con N₂ y se colocó en el agitador Parr a 30 psi de H₂. Luego de 2 h, la reacción se controló mediante ¹H NMR. El grupo de bencilo se retiró, pero el alqueno permaneció. La mezcla se purgó nuevamente con N₂. Se agregaron 50 mg adicionales de 10 % de Pd/C, y la mezcla se presurizó a 40 psi de H₂. Luego de agitar la mezcla durante la noche, la reacción se retiró del agitador Parr y el catalizador de paladio se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto previsto, ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (0,174 g, 100 % de rendimiento), como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,91 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,39 (dd, *J*=13,12, 3,05 Hz, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 3 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 0,99 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,86 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H), 0,79 - 1,92 (m, 22 H), 0,76 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H), 0,75 (s, 3 H), 0,68 (s, 3 H).

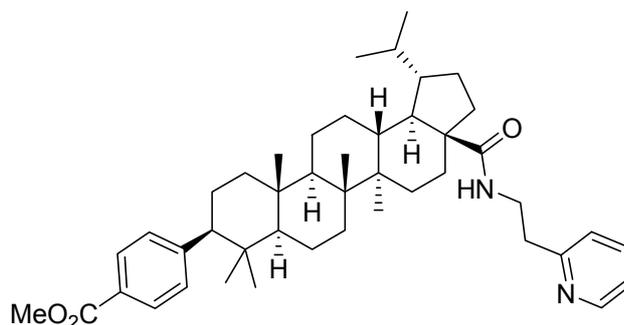
20 Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 13.



25 A un recipiente que contenía ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (0,154 g, 0,267 mmol) se agregó cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano) (5 ml, 10,00 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano y se concentró dos veces más. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

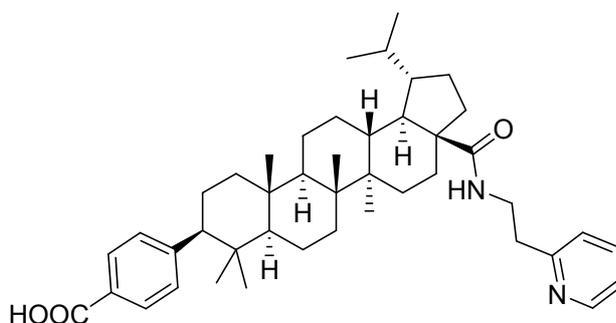
Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 14.



5 A un recipiente que contenía 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (77 mg, 0,13 mmol) en DCE (2 ml) se agregaron base de Hunig (0,068 ml, 0,390 mmol), DMAP (1 mg, 8,19 μ mol) y 2-(2-aminoetil)piridina (0,031 ml, 0,260 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-75 % de acetato de etilo en gradiente de hexanos. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron. El producto previsto, 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,062 g, 0,091 mmol, 70,0 % de rendimiento), se aisló como una espuma blanca. CLEM: m/e 679,7 (M-H)⁺, 3,09 min (método 3).

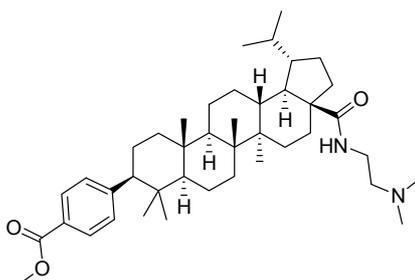
Ejemplo 54

20 Preparación del ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(piridin-2-il)etilcarbamoil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la hidrólisis del ácido benzoico con hidróxido de sodio. El producto se aisló con un color amarillo claro (48 mg, 73 %). CLEM: m/e 667,6 (M-H)⁺, 2,32 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,77 (s a, 1 H), 8,78 (s a, 1 H), 8,33 (s a, 1 H), 7,82 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,66 - 7,81 (m, 3 H), 7,31 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 2 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 1,98 - 2,23 (m, 3 H), 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 0,57 - 1,63 (m, 42 H).

30 Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 15.

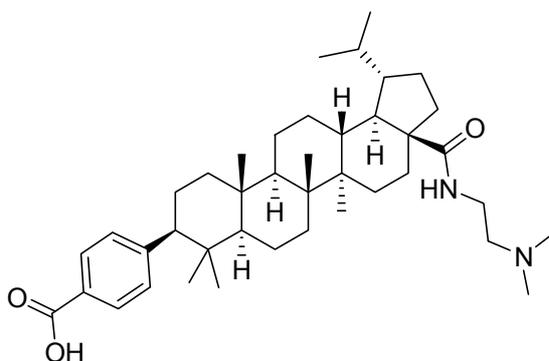


35

A un recipiente que contenía 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (77 mg, 0,13 mmol) en DCE (2 ml) se agregaron base de Hunig (0,068 ml, 0,390 mmol), DMAP (1 mg, 8,19 μ mol) y N,N-dimetiletilendiamina (0,029 ml, 0,260 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 5 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-10 % de MeOH en gradiente de diclorometano. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como una espuma blanca (37 mg, 44 % de rendimiento). CLEM: m/e 647,7 (M+H)⁺, 3,09 min (método 3).

Ejemplo 55

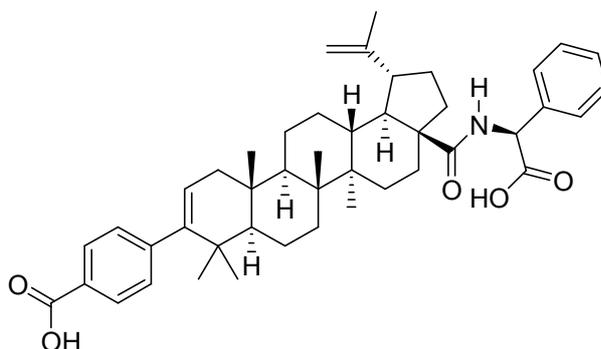
Preparación del ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la hidrólisis del éster del ácido benzoico con hidróxido de sodio. El producto se aisló como una película blanca (3 mg, 8 %). CLEM: m/e 631,7 (M-H)⁻, 2,31 min (método 3). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,94 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,02 (s a, 1 H), 3,40 - 3,62 (m, 2 H), 2,73 - 2,85 (m, 2 H), 2,54 (s, 6 H), 0,65 - 2,73 (m, 48 H).

Ejemplo 56

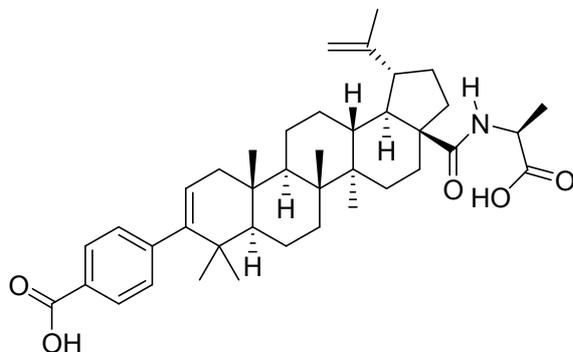
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-carboxi(fenil)metilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-metil 2-amino-2-fenilacetato como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (23 mg, 40 %). CLEM: m/e 692,60 (M+H)⁺, 2,06 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,78 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,59 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 7,20 (t, J=7,48 Hz, 2 H), 7,15 - 7,04 (m, 3 H), 5,19 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,63 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 4,54 (s, 1 H), 3,13 - 3,02 (m, 1 H), 2,31 (d, J=12,82 Hz, 1 H), 2,18 - 1,98 (m, 2 H), 1,64 (s, 3 H), 1,86 - 1,01 (m, 19 H), 0,95 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,87 (s, 6 H), 0,66 (s, 3 H).

Ejemplo 57

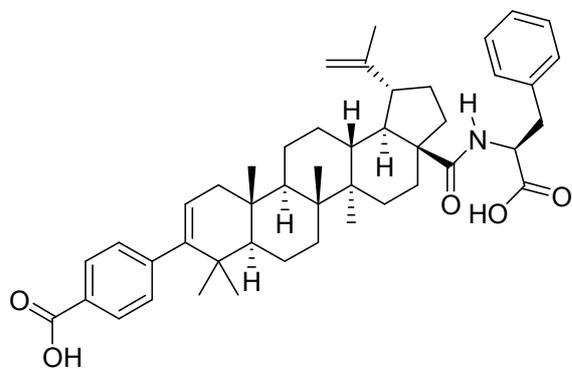
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-carboxietilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoato como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (33 mg, 55 %). CLEM: m/e 630,50 (M+H)⁺, 2,01 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,45 (d, J=6,10 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,22 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,80 - 3,76 (m, 1 H), 3,08 - 2,94 (m, 1 H), 2,59 - 2,49 (m, 1 H), 2,19 - 1,99 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,18 (d, J=7,02 Hz, 3 H), 1,81 - 0,96 (m, 19 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 58

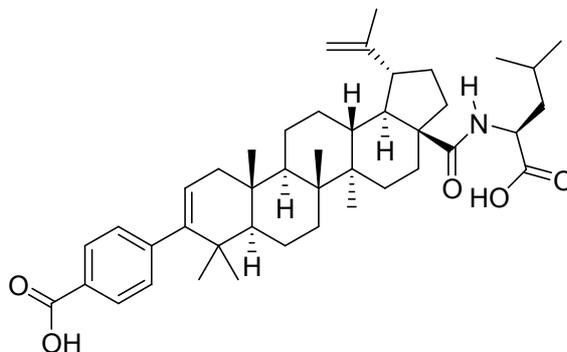
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-carboxi-2-feniletancarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-metil 2-amino-3-fenilpropanoato como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (28 mg, 46 %). CLEM: m/e 706,60 (M+H)⁺, 2,13 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,28 - 7,08 (m, 8 H), 5,22 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,64 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 4,21 - 4,08 (m, 2 H), 3,09 (dd, J=13,12, 4,88 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J=13,12, 7,02 Hz, 1 H), 2,57 - 2,52 (m, 1 H), 2,13 - 1,97 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,72 - 0,96 (m, 19 H), 0,93 (s, 6 H), 0,88 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 59

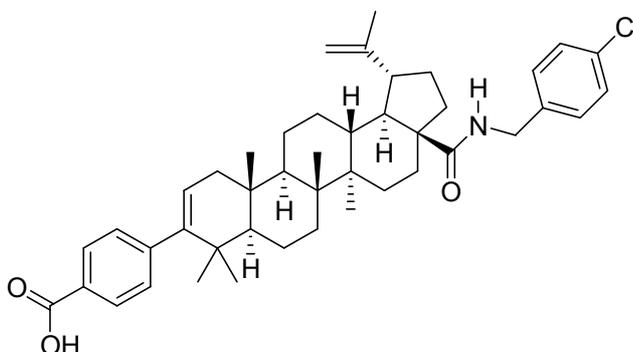
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-carboxi-3-metilbutilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-metil 2-amino-4-metilpentanoato como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (24 mg, 40 %). CLEM: m/e 672,58 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,49 (d, J=7,32 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,23 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 1 H), 3,03 - 2,96 (m, 1 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 2,23 (d, J=12,82 Hz, 1 H), 2,06 (dd, J=17,40, 6,71 Hz, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,86 - 0,96 (m, 22 H), 0,95 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H), 0,86 (d, J=6,41 Hz, 3 H), 0,84 (d, J=6,41 Hz, 3 H).

Ejemplo 60

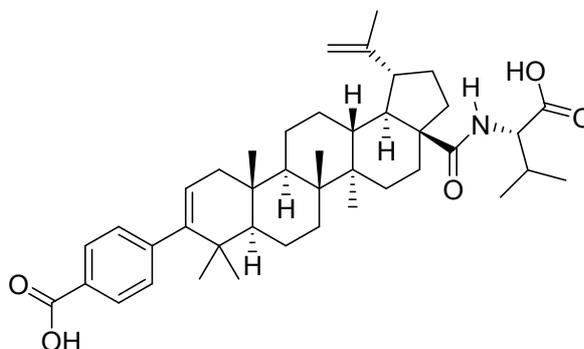
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(4-clorobencilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (4-clorofenil)metanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (44 mg, 71 %). CLEM: m/e 682,53 (M+H)⁺, 2,22 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (t, J=6,26 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,42 - 7,33 (m, 2 H), 7,27 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 7,20 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,32 - 4,23 (m, 1 H), 4,21 - 4,13 (m, 1 H), 3,03 (td, J=10,99, 3,97 Hz, 1 H), 2,56 (d, J=19,84 Hz, 1 H), 2,24 - 2,15 (m, 1 H), 2,07 (dd, J=17,85, 6,87 Hz, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,88 - 0,97 (m, 19 H), 0,95 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,89 (s, 6 H), 0,83 (s, 3 H).

Ejemplo 61

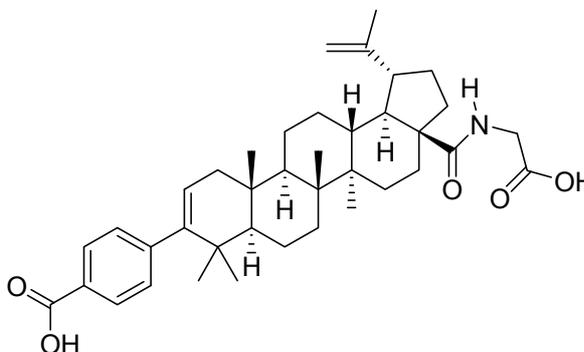
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-carboxi-2-metilpropilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-metil 2-amino-3-metilbutanoato como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (30 mg, 50 %). CLEM: m/e 658,56 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,85 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,24 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,66 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,54 (s, 1 H), 4,06 (t, J=7,17 Hz, 1 H), 3,06 - 2,94 (m, 1 H), 2,69 - 2,56 (m, 1 H), 2,27 (s a, 1 H), 2,17 - 2,02 (m, 2 H), 1,98 - 1,89 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,77 - 1,59 (m, 3 H), 1,50 (t, J=11,14 Hz, 10 H), 1,30 - 0,97 (m, 5 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 - 0,85 (m, 15 H).

Ejemplo 62

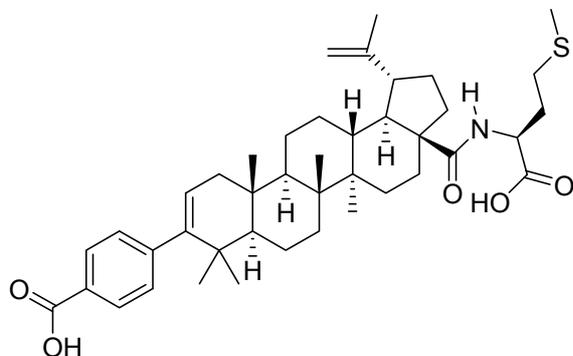
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(carboximetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-aminoacetato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 17 %). CLEM: m/e 616,48 (M+H)⁺, 2,01 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,78 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,17 (s a, 1 H), 7,08 (d, J=7,32 Hz, 2 H), 5,21 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,49 - 3,40 (m, 2 H), 3,05 (t, J=10,38 Hz, 1 H), 2,58 - 2,53 (m, 1 H), 2,16 - 1,98 (m, 2 H), 1,64 (s, 3 H), 1,84 - 0,97 (m, 19 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,88 (d, J=2,75 Hz, 6 H).

Ejemplo 63

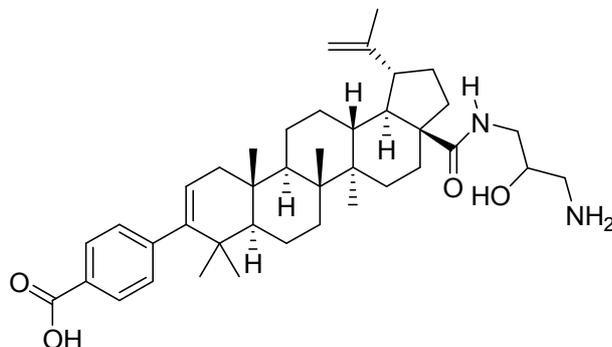
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-carboxi-3-(metiltio)propil-carbamoi)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-metil 2-amino-4-(metiltio)butanoato como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (33 mg, 54 %). CLEM: m/e 690,56 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,82 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,33 (d, J=5,80 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,22 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,92 (d, J=5,49 Hz, 1 H), 3,11 - 2,98 (m, 1 H), 2,61 - 2,53 (m, 1 H), 2,42 (t, J=7,78 Hz, 2 H), 2,13 - 2,04 (m, 2 H), 2,01 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H), 2,00 - 0,98 (m, 21 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

Ejemplo 64

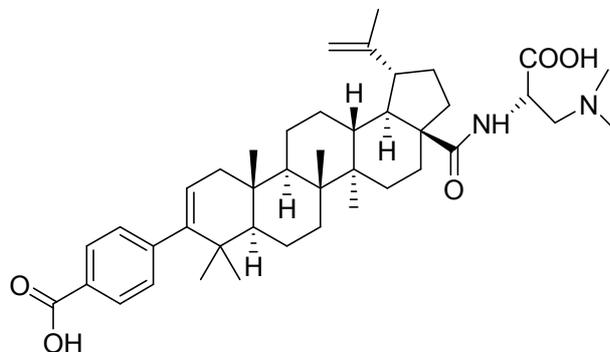
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-amino-2-hidroxipropilcarbamoi)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,3-diaminopropan-2-ol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (31 mg, 50 %). CLEM: m/e 631,56 (M+H)⁺, 2,11 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,72 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 5,18 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 4,67 (s a, 1 H), 4,55 (s a, 1 H), 3,44 - 3,38 (m, 1 H), 3,21 - 2,88 (m, 4 H), 2,69 - 2,58 (m, 1 H), 2,45 - 2,35 (m, 1 H), 2,14 (d, J=13,73 Hz, 1 H), 2,05 (dd, J=16,48, 6,10 Hz, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,85 - 0,98 (m, 19 H), 0,95 (s, 6 H), 0,92 (d, J=4,88 Hz, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H).

Ejemplo 65

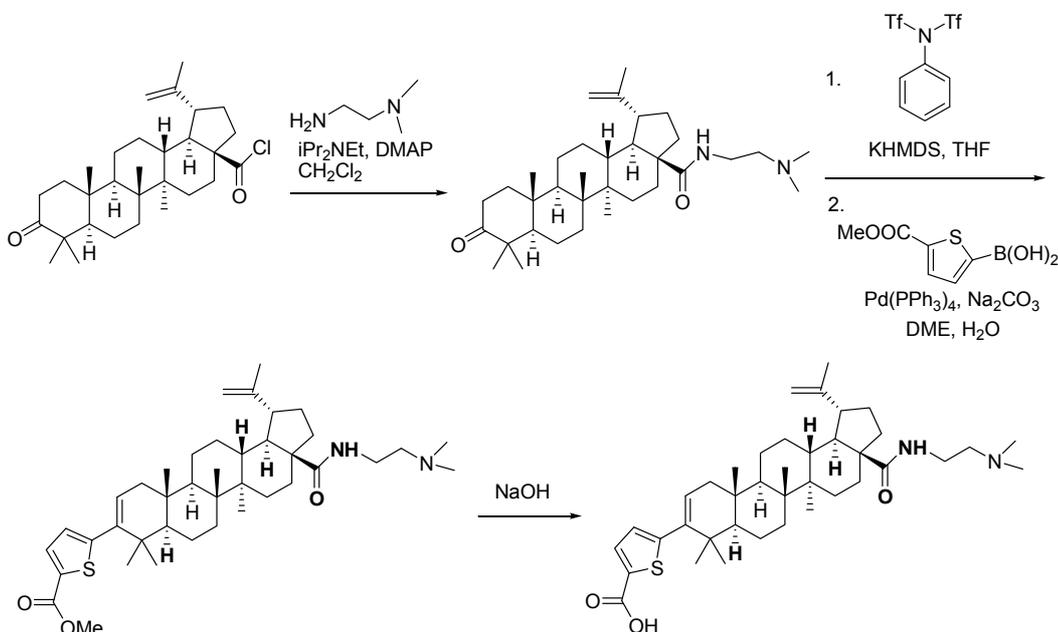
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-carboxi-2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con ácido (S)-2-amino-3-(dimetilamino)propánico como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 24 %). CLEM: m/e 673,60 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,83 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,41 - 7,28 (m, 1 H), 7,18 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,23 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,10 - 2,99 (m, 1 H), 2,89 - 2,69 (m, 2 H), 2,55 - 2,52 (m, 1 H), 2,44 (s, 6 H), 2,15 - 2,03 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,90 - 1,02 (m, 19 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,88 (s, 6 H).

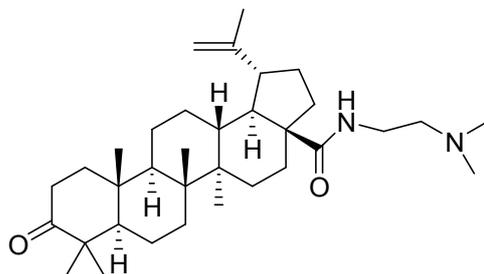
Ejemplo 66

Procedimientos para la preparación del ácido 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)tiofen-2-carboxílico.



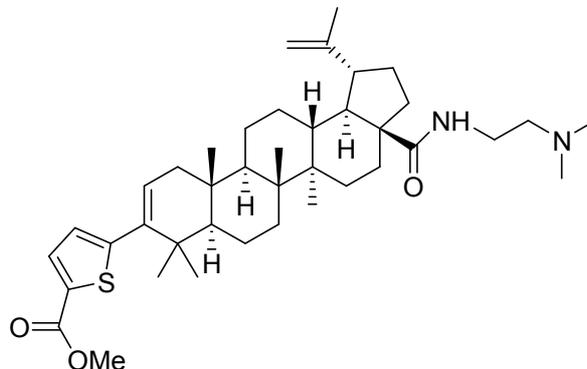
25

Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-N-(2-(dimetilamino)etil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamida. Intermediario 16.



5 A una mezcla de N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina (74,5 mg, 0,845 mmol), base de Hunig (0,369 ml, 2,114 mmol) y DMAP (5,16 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (2 ml) se agregó cloruro de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carbonilo (200 mg, 0,423 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, y la solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (150 mg, 68 %). CLEM: m/e 525,56 (M+H)⁺, 2,27 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,89 (t, J=5,04 Hz, 1 H), 4,72 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,59 - 3,34 (m, 2 H), 3,12 (td, J=11,06, 4,12 Hz, 1 H), 2,67 (t, J=5,80 Hz, 2 H), 2,53 - 2,43 (m, 2 H), 2,41 (s, 6 H), 2,40 - 2,32 (m, 1 H), 2,07 - 2,03 (m, 1 H), 1,97 - 1,84 (m, 2 H), 1,78 (dd, J=11,60, 7,93 Hz, 1 H), 1,71 (dd, J=13,12, 2,44 Hz, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,62 - 1,22 (m, 14 H), 1,21 - 1,11 (m, 1 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,04 - 0,97 (m, 1 H), 0,97 (s, 6 H), 0,91 (s, 3 H).

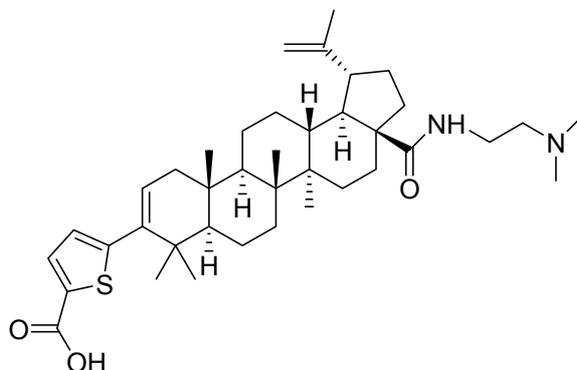
20 Preparación de 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)tiófen-2-carboxilato de metilo. Intermediario 17.



25 A (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-N-(2-(dimetilamino)etil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamida (150 mg, 0,286 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se agregó KHMDS (1,143 ml, 0,572 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C. Luego se agregaron lentamente 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanisulfonamida (112 mg, 0,314 mmol) en THF (15 ml) y tolueno (5 ml) durante 20 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C. TLC indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), los extractos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el trifluorometansulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo crudo (100 mg) como un aceite rojo pálido.

35 Una mezcla de trifluorometansulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (100 mg, 0,152 mmol), ácido 5-(metoxicarbonil)tiófen-2-ilborónico (36 mg, 0,228 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,2 mg, 0,0045 mmol) y carbonato de sodio (48 mg, 0,456 mmol) en agua (1 ml) y DME (1 ml) se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml), los extractos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado como un aceite marrón (60 mg, 32 %). CLEM: m/e 647,63 (M-H)⁻, 2,67 min (método 1).

Preparación del ácido 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)tiofen-2-carboxílico.



5

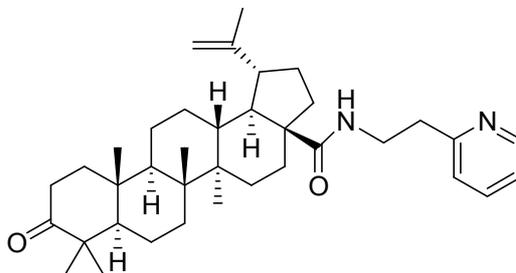
Una mezcla de 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)tiofen-2-carboxilato de metilo (60 mg, 0,092 mmol) e hidróxido de sodio (0,028 ml, 0,277 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó hasta 70 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (6,4 mg, 10 %). CLEM: m/e 635,35 (M+H)⁺, 2,18 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,49 (t, J=5,65 Hz, 1 H), 7,37 (s a, 1 H), 6,86 (d, J=3,66 Hz, 1 H), 5,72 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=2,44 Hz, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 3,21 (td, J=13,20, 6,56 Hz, 1 H), 3,08 - 2,98 (m, 2 H), 2,61 - 2,53 (m, 1 H), 2,26 (td, J=6,79, 2,29 Hz, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 2,15 - 2,06 (m, 2 H), 1,64 (s, 3 H), 1,82 - 1,04 (m, 19 H), 1,03 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H).

10

15

Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)-N-(2-(piridin-2-il)etil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamida. Intermediario 18.

20



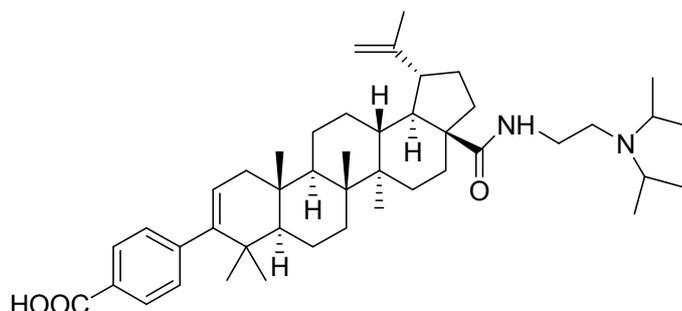
25

30

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente para (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-N-(2-(dimetilamino)etil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamida con N1,N1-diisopropiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (150 mg, 64 %). CLEM: m/e 559,25 (M+H)⁺, 2,25 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,51 (d, J=3,97 Hz, 1 H), 7,62 (td, J=7,63, 1,83 Hz, 1 H), 7,22 - 7,10 (m, 2 H), 6,71 (t, J=5,34 Hz, 1 H), 4,72 (d, J=2,14 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,80 - 3,58 (m, 2 H), 3,08 (td, J=11,14, 3,97 Hz, 1 H), 3,03 - 2,92 (m, 2 H), 2,58 - 2,29 (m, 4 H), 1,96 (dt, J=13,35, 3,09 Hz, 1 H), 1,92 - 1,82 (m, 2 H), 1,70 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 (s, 3H), 1,56 (t, J=11,44 Hz, 1 H), 1,50 - 1,14 (m, 13 H), 1,05 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,04 - 0,95 (m, 1 H), 0,93 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,86 (s, 3 H).

Ejemplo 67

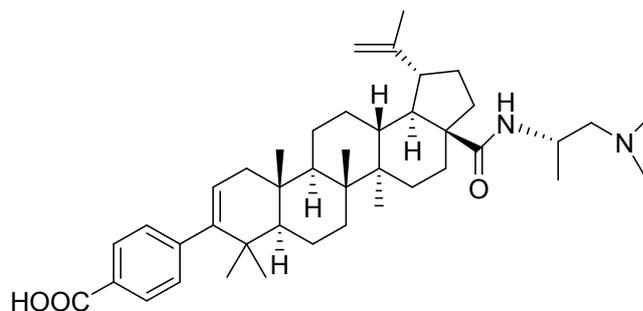
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(diisopropilamino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N1,N1-diisopropiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 31 %). CLEM: m/e 685,39 (M+H)⁺, 2,22 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,95 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,63 (s a, 1 H), 7,16 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,28 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,65 - 3,43 (m, 2 H), 3,43 - 3,32 (m, 2 H), 3,21 - 3,08 (m, 1 H), 3,01 - 2,78 (m, 2 H), 2,48 (td, J=12,13, 3,51 Hz, 1 H), 1,25 (t, J=5,95 Hz, 12 H), 2,30 - 0,99 (m, 21 H), 0,98 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,91 (s, 6 H).

Ejemplo 68

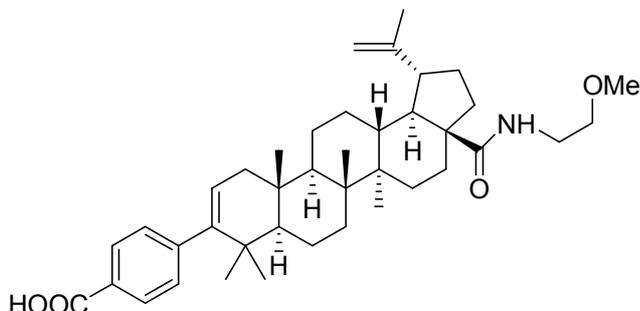
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-1-(dimetilamino)propan-2-ilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con (S)-N1,N1-dimetilpropan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (39 mg, 76 %). CLEM: m/e 643,58 (M+H)⁺, 2,25 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,93 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,29 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 4,72 (d, J=10,07 Hz, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,38 - 4,04 (m, 1 H), 3,30 - 3,02 (m, 1 H), 2,77 - 2,30 (m., 8 H), 1,65 (s, 3 H), 2,23 - 1,03 (m, 25 H), 0,99 (d, J=3,97 Hz, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,94 (d, J=3,97 Hz 3 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 69

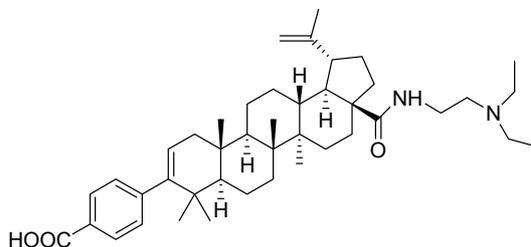
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-metoxietilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-metoxietanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (31 mg, 50 %). CLEM: m/e 616,47 (M+H)⁺, 2,18 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,98 (t, J=5,49 Hz, 1 H), 5,29 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,75 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 3,57 - 3,37 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,14 (td, J=11,06, 4,12 Hz, 1 H), 2,56 - 2,41 (m, 1 H), 2,10 (dd, J=17,24, 6,56 Hz, 1 H), 1,96 (d, J=10,38 Hz, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,82 - 1,01 (m, 19 H), 1,00 (s, 6 H), 0,97 (s, 3 H), 0,92 (d, J=1,83 Hz, 6 H).

Ejemplo 70

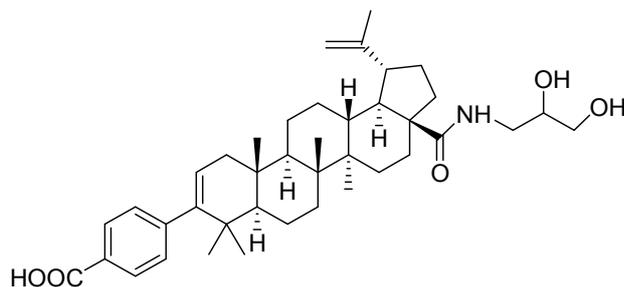
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(diethylamino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N1,N1-dietiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (30 mg, 49 %). CLEM: m/e 657,51 (M+H)⁺, 2,27 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,93 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,15 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,29 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 3,69 - 3,48 (m, 2 H), 3,19 - 3,08 (m, 1 H), 3,02 - 2,89 (m, 6 H), 2,52 - 2,40 (m, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,28 - 1,22 (m, 6 H), 2,18 - 0,99 (m, 21 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 6 H), 0,91 (s, 6 H).

Ejemplo 71

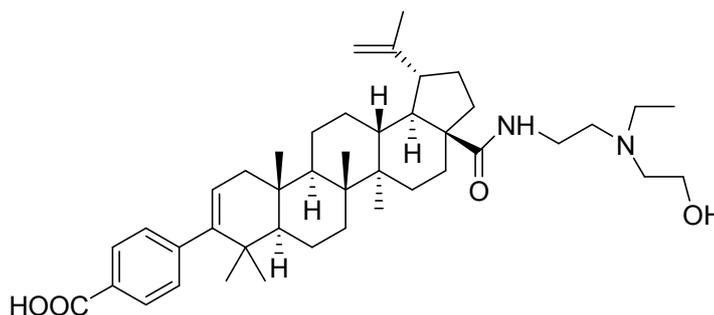
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2,3-dihidroxiopropilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 3-aminopropan-1,2-diol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (33 mg, 55 %). CLEM: m/e 632,44 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,97 (d, J=7,94 Hz, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,03 (t, J=5,95 Hz, 1 H), 5,29 (d, J=5,49 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,81 - 3,73 (m, 1 H), 3,62 - 3,51 (m, 2 H), 3,52 - 3,35 (m, 2 H), 3,19 - 3,03 (m, 1 H), 2,58 - 2,40 (m, 1 H), 2,11 (dd, J=17,09, 6,71 Hz, 1 H), 2,02 - 1,89 (m, 1 H), 1,69 (s, 3 H), 1,82 - 1,02 (m, 19 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 72

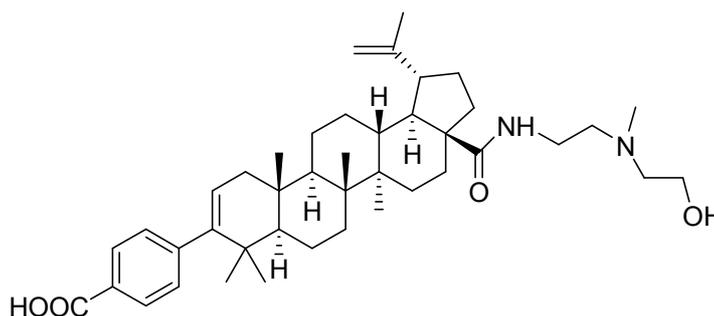
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(etil(2-hidroxi)etil)amino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-((2-amino)etil)etilamino)etanol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (37 mg, 72 %). CLEM: m/e 673,56 (M+H)⁺, 2,15 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,06 (t, J=5,04 Hz, 2 H), 3,88 - 3,64 (m, 2 H), 3,55 - 3,35 (m, 6 H), 3,14 (t, J=11,29 Hz, 1 H), 2,62 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 - 2,14 (m, 2 H), 1,39 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 2,13 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 73

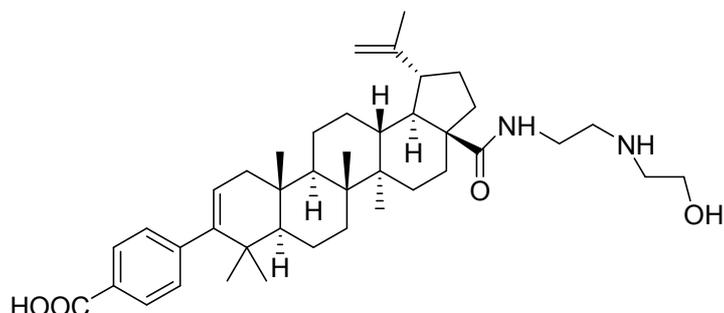
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-((2-amino)etil)(metil)amino)etanol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (30 mg, 56 %). CLEM: m/e 659,48 (M+H)⁺, 2,15 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,27 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,05 (t, J=5,04 Hz, 2 H), 3,89 - 3,68 (m, 2 H), 3,60 - 3,38 (m, 4 H), 3,22 - 3,10 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,54 (td, J=12,21, 3,36 Hz, 1 H), 2,28-2,20 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,11 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 74

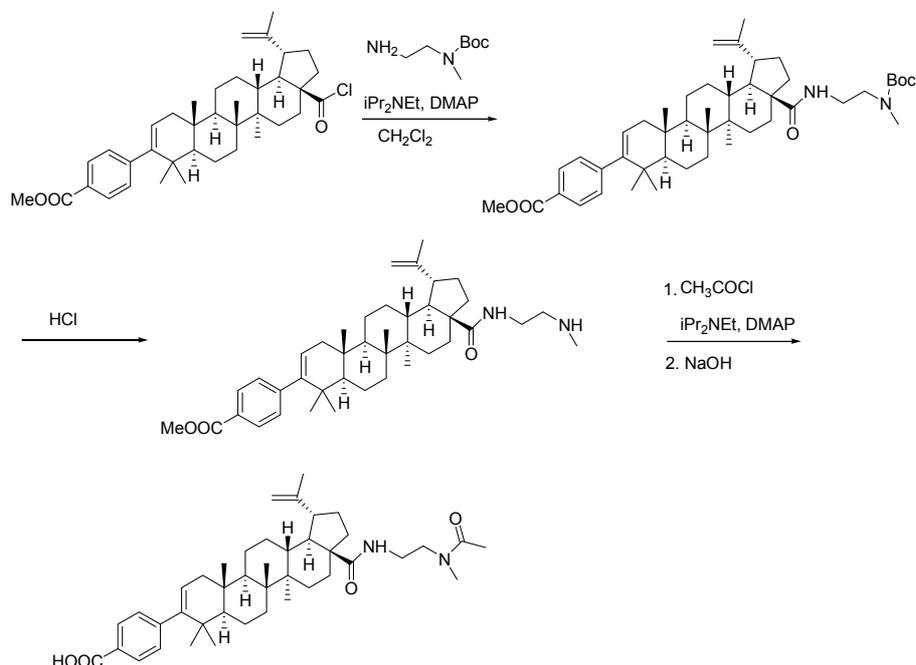
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-hidroxiethylamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



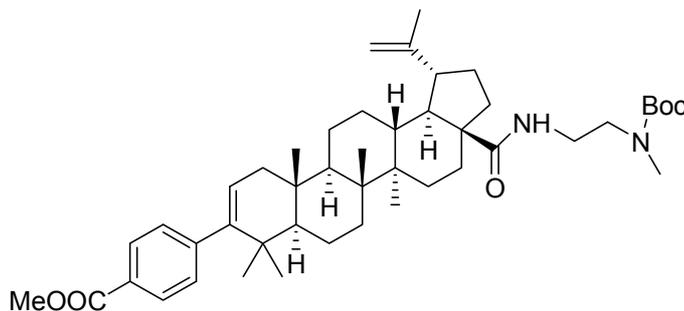
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(2-aminoetilamino)etanol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (32 mg, 56 %). CLEM: m/e 645,54 (M+H)⁺, 2,13 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ ppm 8,03 (d, J=8,54 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,10 - 3,92 (m, 2 H), 3,84 - 3,60 (m, 2 H), 3,46 - 3,28 (m, 4 H), 3,24 - 2,95 (m, 1 H), 2,56 (td, J=12,13, 3,20 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 2,28 - 1,19 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 75

Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(N-metilacetamido)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 19



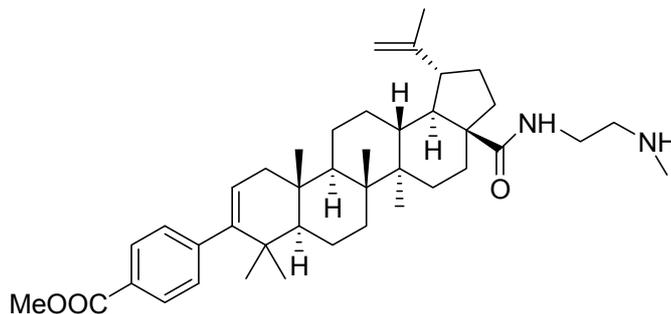
5

A una mezcla de 2-aminoetil(metil)carbomato de *tert*-butilo (17,68 mg, 0,101 mmol), base de Hunig (0,053 ml, 0,304 mmol) y DMAP (1,240 mg, 10,15 μ mol) en DCM (1 ml) se agregó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (60 mg, 0,101 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco (65 mg, 88 %). CLEM: m/e 729,61 (M+H)⁺, 2,72 min (método 1).

10

15

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(metilamino)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 20.



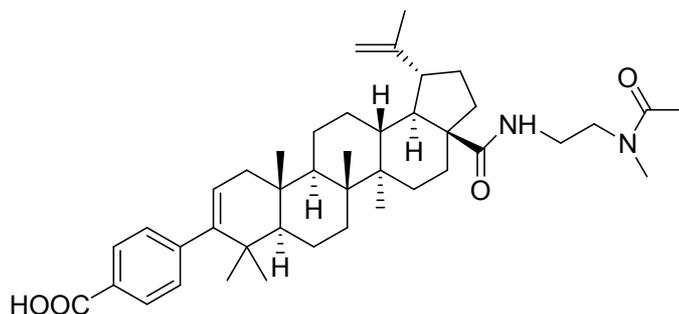
20

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (65 mg, 0,089 mmol) y 4 N HCl (0,111 ml, 0,446 mmol) en DCM (1 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proveer el producto deseado como un sólido blanco (45 mg, 80 %). CLEM: m/e 629,52 (M+H)⁺, 2,65 min (método 1).

25

30

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(N-metilacetamido)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



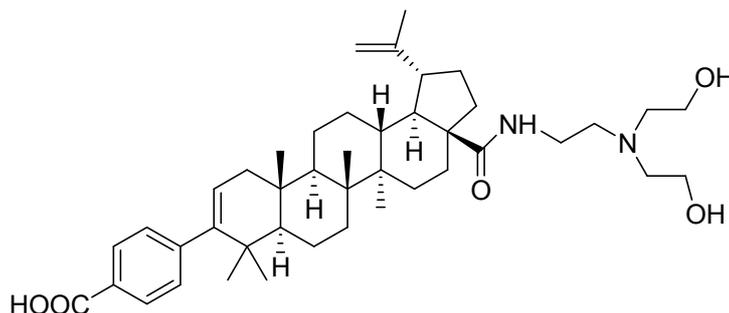
El compuesto del título se preparó mediante los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(metilamino)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como la amina reactiva y cloruro de acetilo como el cloruro ácido reactivo.

5 El producto se aisló como un sólido blanco (35 mg, 75 %). CLEM: m/e 657,53 (M+H)⁺, 2,13 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético d4) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,27 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,64 (s a, 1 H), 3,72 - 3,41 (m, 4 H), 3,20-3,15 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,68 - 2,48 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 2,26 - 1,17 (m, 21 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

10 Ejemplo 76

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(bis(2-hidroxi)etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



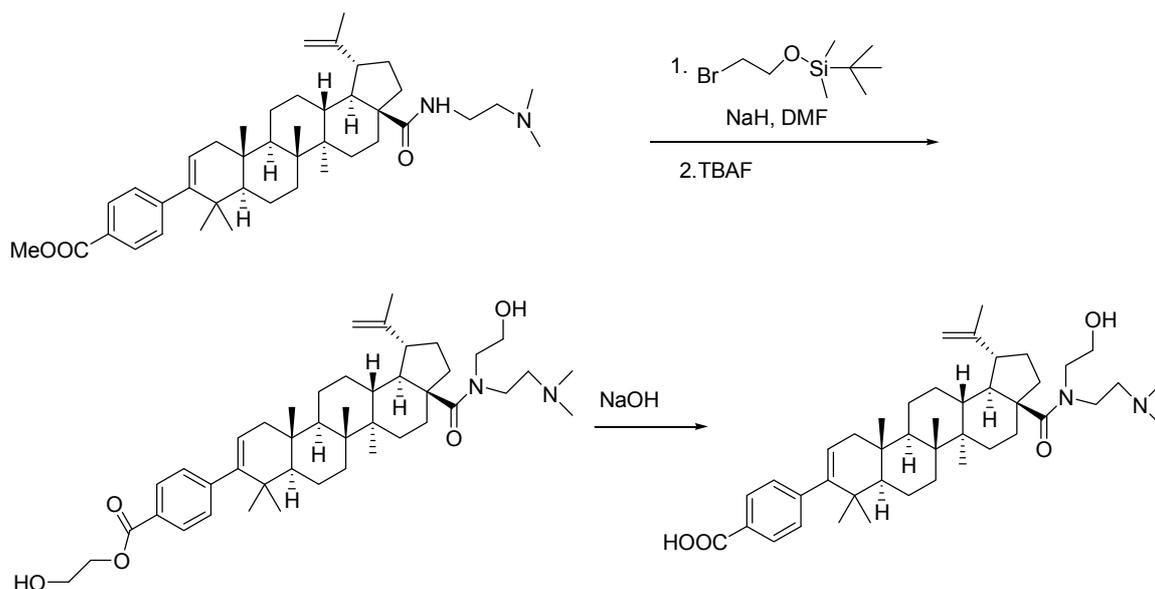
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2,2'-(2-aminoeilazanedil)diol como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 28 %). CLEM: m/e 689,56 (M+H)⁺, 2,11 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético d4) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,50 - 5,29 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,11 (t, J=4,58 Hz, 4 H), 3,95 - 3,72 (m, 2 H), 3,62 (d, J=4,58 Hz, 6 H), 3,25 - 3,06 (m, 1 H), 2,54 (td, J=12,59, 2,90 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 2,34 - 1,21 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

25

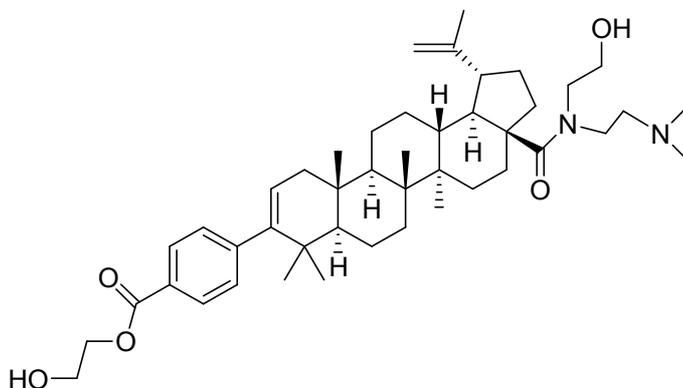
Ejemplo 77

Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)(2-hidroxi)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

30



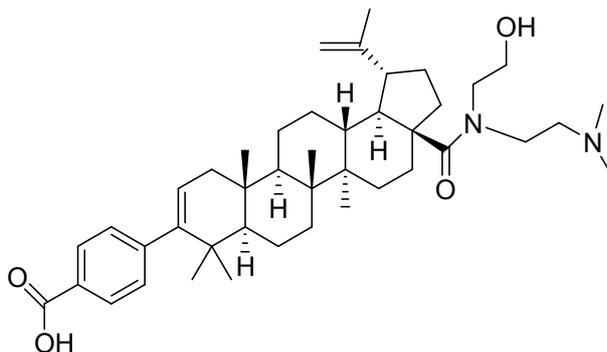
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)(2-hidroxi)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-hidroxi-etilo. Intermediario 21.



5

A una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,047 mmol) en DMF (1 ml) se agregó 60 % de hidruro de sodio (3,73 mg, 0,093 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (13,39 mg, 0,056 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM (3 x 4 ml), los extractos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proveer el intermediario deseado como un aceite incoloro. A este intermediario en DCM (1 ml) se agregó TBAF (16,46 mg, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg, 33 %). CLEM: m/e 717,64 (M+H)⁺, 2,27 min (método 1).

20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)(2-hidroxi)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



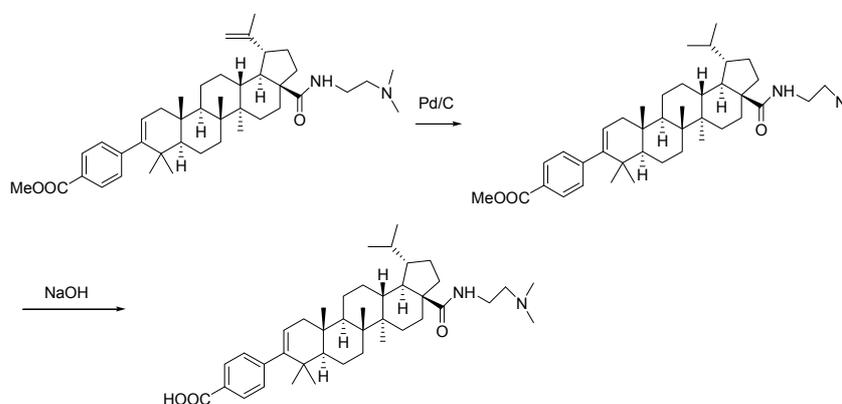
25 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(dimetilamino)etil)(2-hidroxi)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-hidroxi-etilo (6 mg, 8,37 μmol) e hidróxido de potasio (0,042 ml, 0,042 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas. La solución se diluyó con agua y se filtró. La solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 84 %). CLEM: m/e 673,58 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d₄*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,43 - 5,31 (m, 1 H), 4,78 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,26 - 4,13 (m, 2 H), 3,90 - 3,78 (m, 2 H), 3,75 - 3,63 (m, 4 H), 3,30 (s, 6 H), 3,20 - 3,07 (m, 1 H), 2,60 - 2,45 (m, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 2,26 - 1,22 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

35

Ejemplo 78

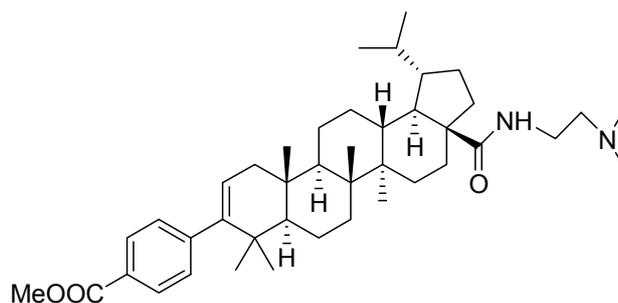
Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

5



Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 22.

10



15

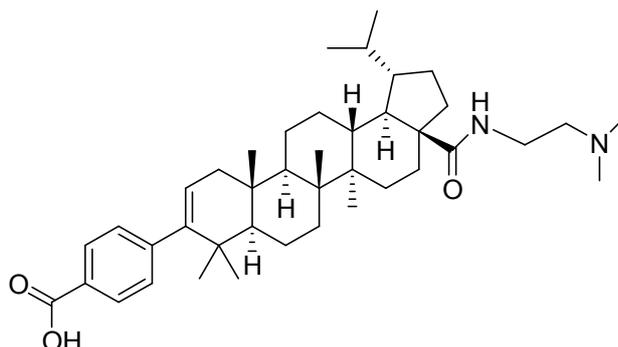
Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (27 mg, 0,042 mmol) y Pd/C (14,30 mg, 0,013 mmol) en ácido acético (4 ml) y MeOH (4 ml) se reaccionó en un agitador Parr durante 18 horas a 40 psi. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar Pd/C. Los filtrados se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol

20

y luego se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg, 22 %). CLEM: m/e 645,62 (M+H)⁺, 2,87 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,98 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,27 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (t, J=5,95 Hz, 2 H), 3,43 - 3,32 (m, 2 H), 2,95 (s, 6 H), 2,59 - 2,48 (m, 1 H), 2,42 - 2,31 (m, 1 H), 2,28 - 1,10 (m, 22 H), 1,07 (d, J=3,97 Hz, 6 H), 1,05 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,91 (d, J=6,71 Hz, 3 H), 0,82 (d, J=6,71 Hz, 3 H).

25

Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

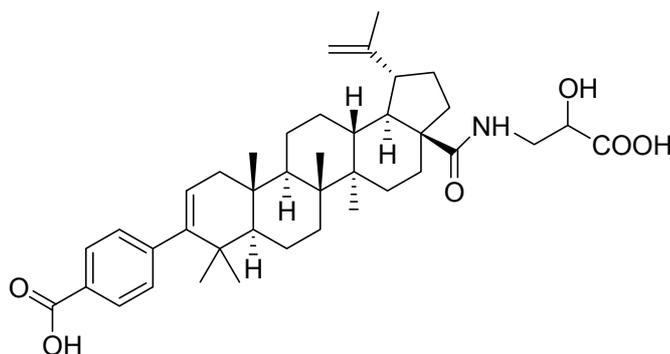


30

Una mezcla de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (6 mg, 9,30 μ mol) e hidróxido de sodio (0,037 ml, 0,037 mmol) en dioxano (1 ml) se calentó durante 3 horas a 78 °C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (2,2 mg, 36 %). CLEM: m/e 631,59 (M+H)⁺, 2,29 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,38 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 3,74 (t, *J*=6,10 Hz, 2 H), 3,46 - 3,33 (m, 2 H), 2,96 (s, 6 H), 2,63 - 2,47 (m, 1 H), 2,44 - 2,27 (m, 1 H), 2,25 - 1,15 (m, 22 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H), 0,82 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H).

Ejemplo 79

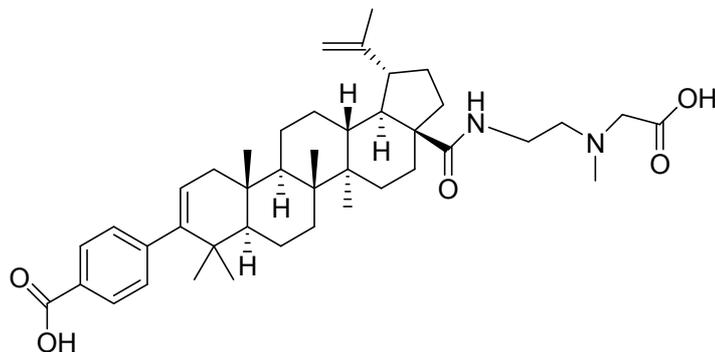
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-carboxi-2-hidroxiethylcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 3-amino-2-hidroxiopropanoato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 40 %). CLEM: m/e 646,34 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,55 - 4,45 (m, 1 H), 3,81 - 3,68 (m, 2 H), 3,22 - 3,06 (m, 1 H), 2,71 - 2,53 (m, 1 H), 2,26 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,18 (m, 19 H), 1,07 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 80

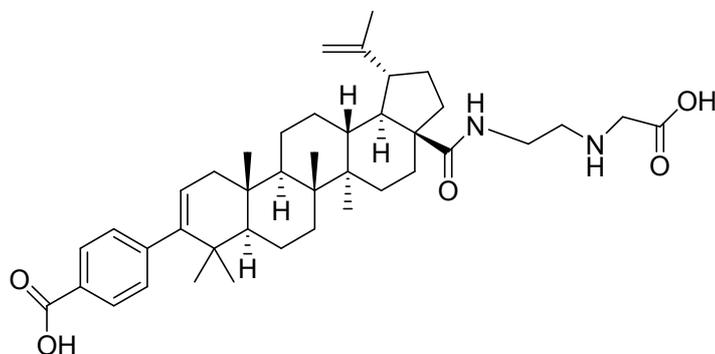
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(metil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(2-aminoetil)(metil)amino)acetato de etilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (40 mg, 83 %). CLEM: m/e 673,38 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,55 Hz, 2 H), 5,37 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,88 - 3,65 (m, 2 H), 3,49 (t, *J*=5,80 Hz, 2 H), 3,19 - 3,12 (m, 1 H), 3,11 (s, 3 H), 2,63 - 2,48 (m, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 2,29 - 1,18 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 81

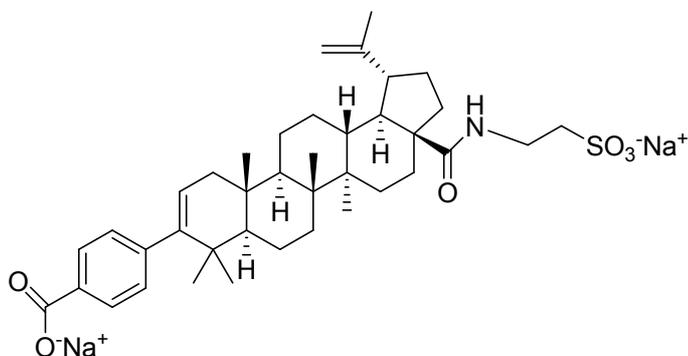
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(carboximetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(2-aminoetilamino)acetato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (26 mg, 64 %). CLEM: m/e 659,38 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,98 (d, *J*=2,75 Hz, 2 H), 3,84 - 3,72 (m, 1 H), 3,66 (ddd, *J*=14,80, 5,49, 5,34 Hz, 1 H), 3,40 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H), 3,13 (td, *J*=10,99, 3,97 Hz, 1 H), 2,70 - 2,47 (m, 1 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 2,02 - 1,17 (m, 19 H), 1,09 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 82

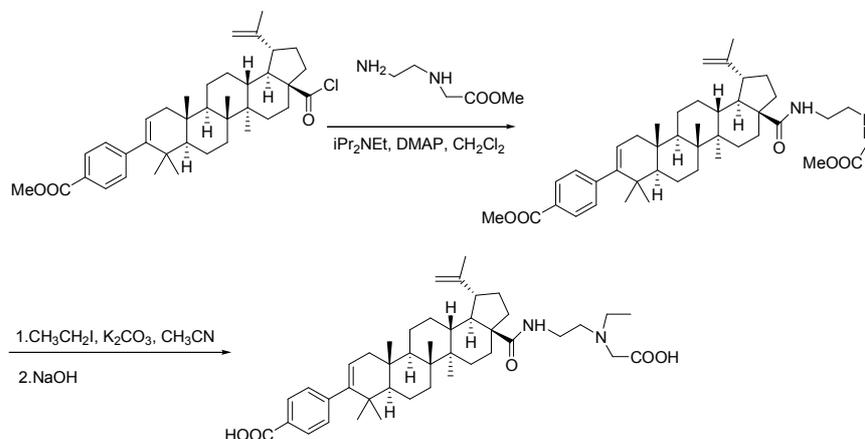
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-sulfonatoetilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de sodio.



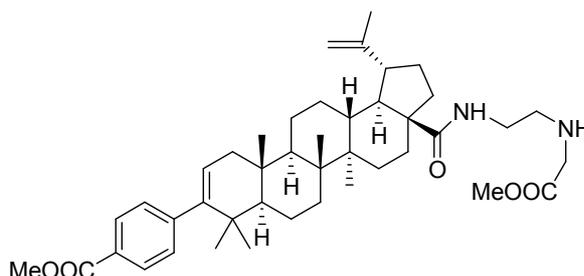
A una solución de ácido 2-aminoetanesulfónico (19,05 mg, 0,152 mmol) y trietilamina (0,141 ml, 1,015 mmol) en agua (1 ml) se agregó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato(80492-081) de metilo (30 mg, 0,051 mmol) y trietilamina (0,141 ml, 1,015 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. CLEM indicó la formación del intermediario deseado. A la mezcla de reacción se agregó, luego, hidróxido de sodio 1 N (0,099 ml, 0,099 mmol) y se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas hasta que CLEM indicó que se había consumido el material de inicio. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 49 %). CLEM: m/e 666,32 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7,90 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 7,69 (t, *J*=5,34 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,30 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,79 - 3,55 (m, 2 H), 3,19 - 3,08 (m, 1 H), 3,05 - 2,91 (m, 2 H), 2,59 (t, *J*=13,73 Hz, 1 H), 2,22 - 2,09 (m, 2 H), 1,72 (s, 3 H), 1,96 - 1,15 (m, 19 H), 1,06 (s, 6 H), 1,05 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

Ejemplo 83

Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

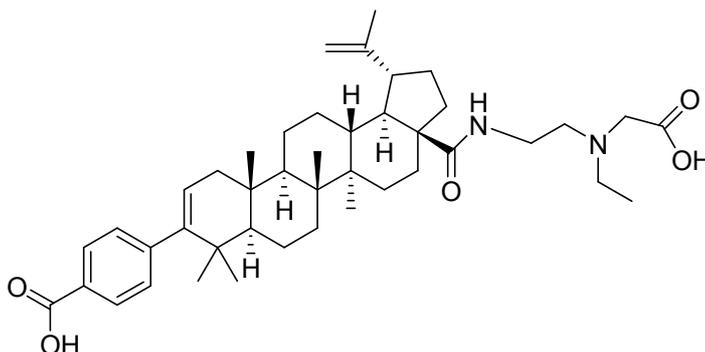


Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 23.



A una solución de 2-(2-aminoetilamino)acetato de metilo (33,5 mg, 0,254 mmol), base de Hunig (0,089 ml, 0,507 mmol) y DMAP (20,66 mg, 0,169 mmol) en DCM (1,5 ml) se agregó 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(clorocarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (100 mg, 0,169 mmol) en DCM (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 4 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 76 %). CLEM: m/e 713,45 (M-H)⁺, 2,75 min. (método 1).

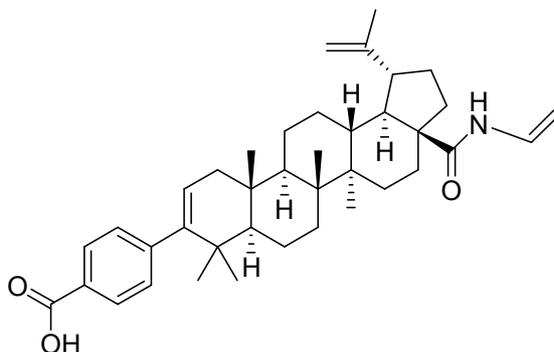
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,071 mmol), iodoetano (0,047 ml, 0,571 mmol) y carbonato de potasio (19,72 mg, 0,143 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) y dioxano (2,0 ml) se calentó durante 8 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado y el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para proveer el intermediario crudo 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(etil(2-metoxi-2-oxoetil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. A este intermediario en dioxano (1 ml) se agregó hidróxido de sodio 1 N (0,224 ml, 0,224 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas hasta que CLEM indicó que se había consumido el material de inicio. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 59 %). CLEM: m/e 687,40 (M+H)⁺, 2,11 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,85 - 3,63 (m, 2 H), 3,58 - 3,37 (m, 4 H), 3,22 - 3,01 (m, 1 H), 2,69 - 2,43 (m, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 2,30 - 1,20 (m, 24 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 84

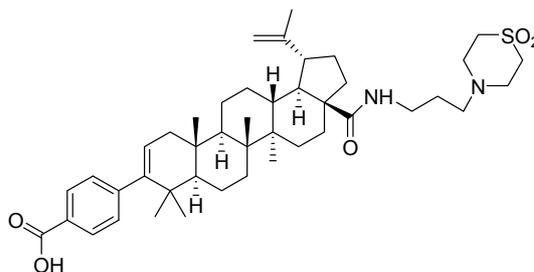
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(vinilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con cloruro de 2-cloroetanaminio como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (9 mg, 58 %). CLEM: m/e 584,30 (M+H)⁺, 2,37 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,98 (s a, 2 H), 7,26 - 7,20 (m, 2 H), 5,31 (d, J=4,52 Hz, 1 H), 4,78 (s a, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 4,18 (t, J=10,67 Hz, 1 H), 3,91 (t, J=9,16 Hz, 2 H), 3,18 - 2,98 (m, 1 H), 2,61 - 1,10 (m, 25 H), 1,01 (s., 3 H), 1,00 (s., 3 H), 0,98 (s., 3 H), 0,94 (s., 6 H).

Ejemplo 85

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)carbamoil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolin como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (27 mg, 65 %). CLEM: m/e 733,44 (M+H)⁺, 2,11 min (método 1). RMN ¹H

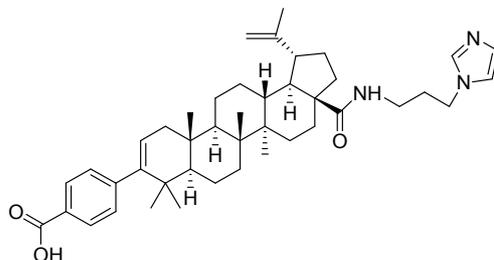
(500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 5,37 (d, $J=4,58$ Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,85 (s, 4 H), 3,60 (s, 4 H), 3,49 - 3,33 (m, 2 H), 3,33 - 3,25 (m, 2 H), 3,15 (td, $J=11,06$, 4,73 Hz, 1 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H), 2,26 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,09 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

5

Ejemplo 86

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(1H-imidazol-1-il)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

10



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (7 mg, 23 %). CLEM: m/e 666,39 (M+H)⁺, 2,15 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 9,05 - 8,94 (m, 1 H), 8,03 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J=14,65$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 5,37 (d, $J=4,88$ Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,36 (t, $J=6,87$ Hz, 2 H), 3,47 - 3,31 (m, 2 H), 3,17 (td, $J=11,06$, 4,12 Hz, 1 H), 2,69 - 2,54 (m, 1 H), 2,30 - 2,13 (m, 4 H), 1,75 (s, 3 H), 2,03 - 1,07 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

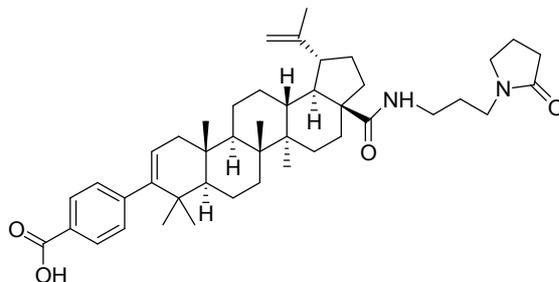
15

20

Ejemplo 87

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (17 mg, 47 %). CLEM: m/e 683,42 (M+H)⁺, 2,18 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 5,37 (d, $J=4,58$ Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,62 - 3,42 (m, 3 H), 3,42 - 3,29 (m, 2 H), 3,27 - 3,13 (m, 2 H), 2,66 - 2,58 (m, 1 H), 2,56 (t, $J=8,09$ Hz, 2 H), 2,26 - 2,15 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,15 - 1,09 (m, 23 H), 1,09 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

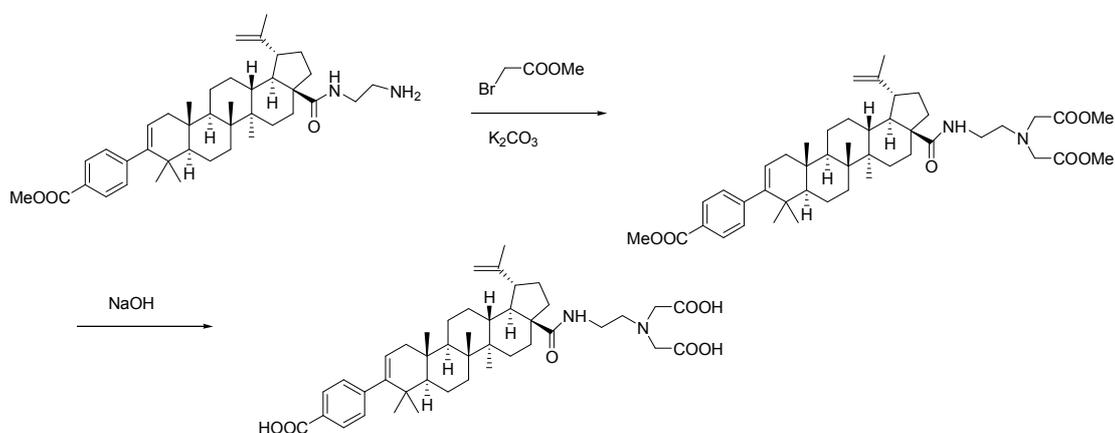
30

35

Ejemplo 88

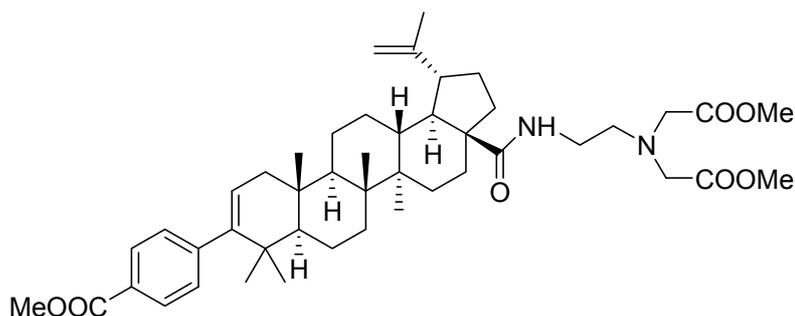
Procedimientos para la preparación de ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanediiil)diacético.

5



Preparación de 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanediiil)diacetato de dimetilo. Intermediario 24.

10



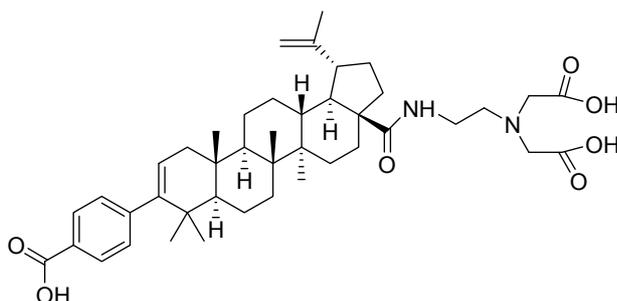
15

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,033 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y dioxano (1 ml) se agregó 2-bromoacetato de metilo (14,93 mg, 0,098 mmol) y carbonato de potasio (22,48 mg, 0,163 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 78 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado y el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco (17 mg, 69 %). CLEM: m/e 759,7 (M+H)⁺, 2,88 min (método 1).

20

25

Preparación de ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanediiil)diacético.

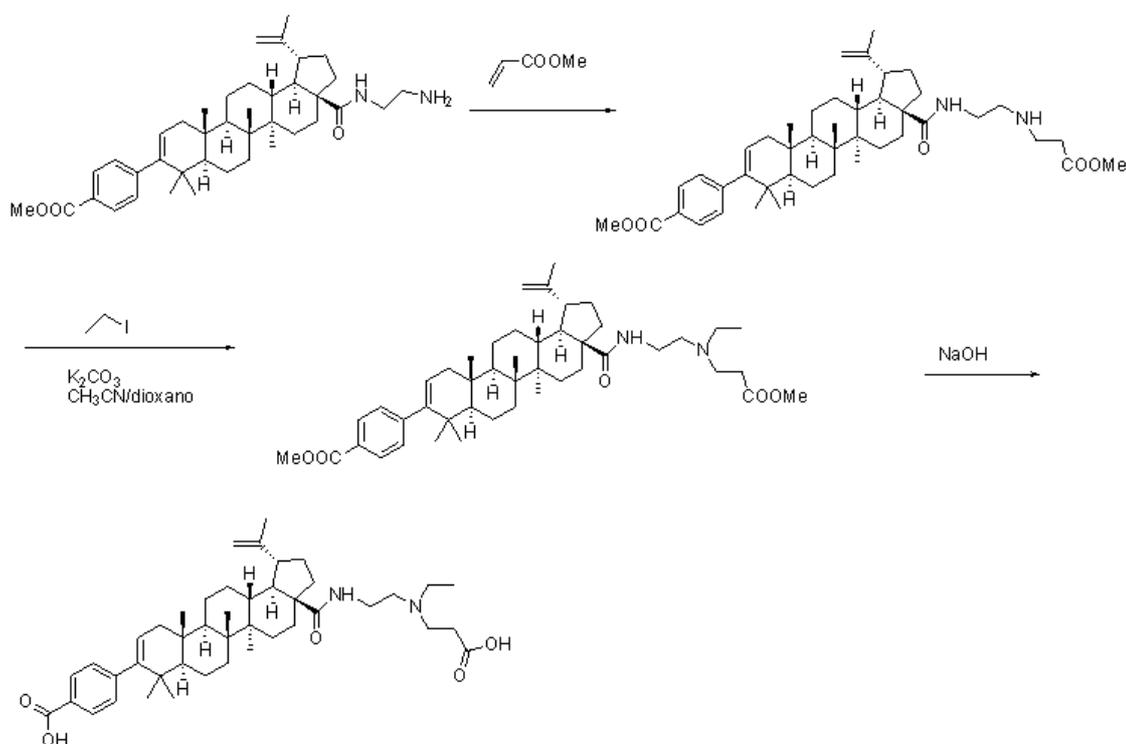


30

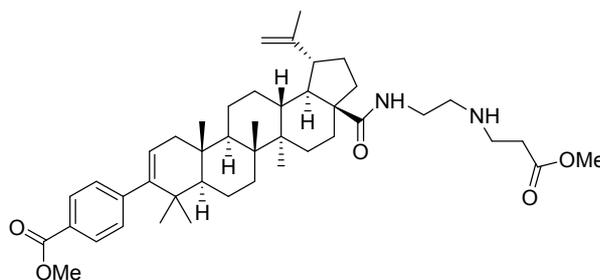
Una mezcla de 2,2'-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacetato de dimetilo (17 mg, 0,022 mmol) e hidróxido de sodio 1 N (0,112 ml, 0,112 mmol) en dioxano (0,5 ml) se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 59 %). CLEM: m/e 717,35 (M+H)⁺, 1,97 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,35 - 4,14 (m, 4 H), 3,94 - 3,81 (m, 1 H), 3,71 - 3,61 (m, 1 H), 3,60 - 3,49 (m, 2 H), 3,18 - 3,06 (m, 1 H), 2,53 (td, J=12,13, 3,51 Hz, 1 H), 2,24 - 2,13 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 2,10 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 89

Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboxietil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



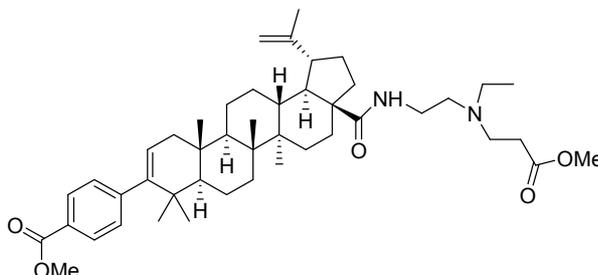
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-metoxi-3-oxopropilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 25.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (60 mg, 0,098 mmol) en metanol (1 ml) se agregó acrilato de metilo (25,2 mg, 0,293 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se

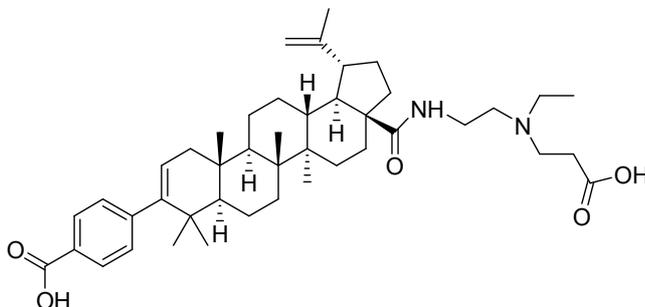
combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco (60 mg, 88 %). CLEM: m/e 701,46 (M+H)⁺, 2,58 min (método 1).

- 5 Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(etil(3-metoxi-3-oxopropil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 26.



- 10 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(3-metoxi-3-oxopropilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,029 mmol), iodoetano (0,019 ml, 0,228 mmol) y carbonato de potasio (7,89 mg, 0,057 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y dioxano (2 ml) se sometió a reflujo durante 8 horas. CLEM
- 15 indicó la formación del producto deseado y el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 77 %). CLEM: m/e 729,45 (M+H)⁺, 2,76 min (método 1).

- 20 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboxietil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

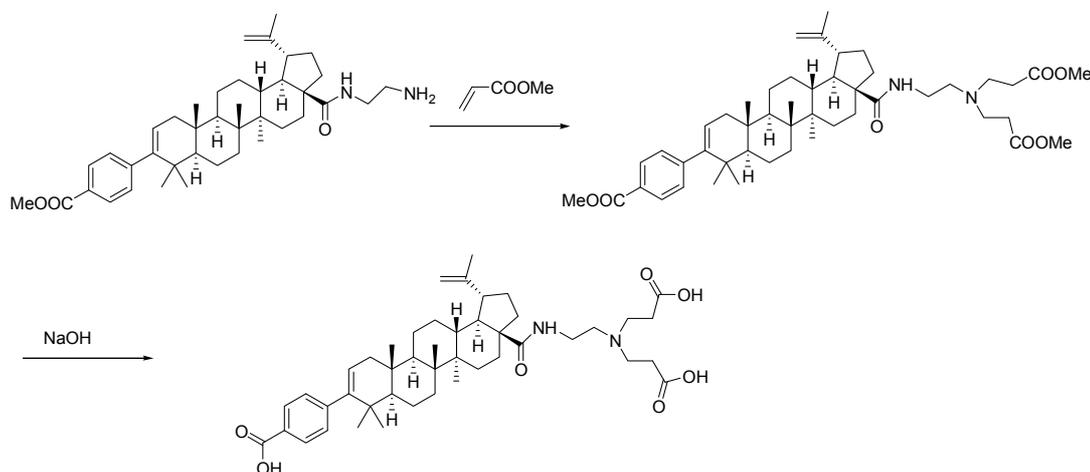


- 25 Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (8,7 mg, 54 %). CLEM:
- 30 m/e 701,41 (M+H)⁺, 2,06 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,90 - 3,69 (m, 2 H), 3,53 (t, J=7,02 Hz, 2 H), 3,49 - 3,31 (m, 4 H), 3,13 (td, J=10,76, 4,43 Hz, 1 H), 2,96 (t, J=6,87 Hz, 2 H), 2,64 - 2,48 (m, 1 H), 2,24 - 2,14 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,40 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 2,05 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).
- 35

Ejemplo 90

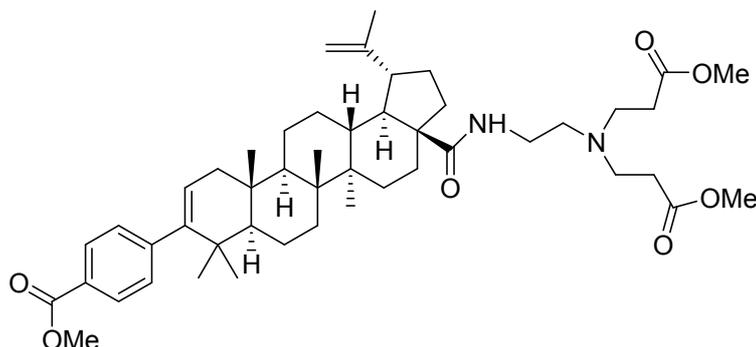
Procedimientos para la preparación de ácido 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)di)propanoico.

5



Preparación de 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)di)propanoato de dimetilo. Intermediario 27.

10



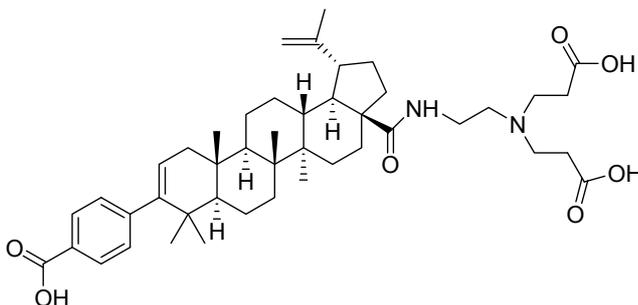
15

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,033 mmol) en metanol (1 ml) y acrilato de metilo (8,40 mg, 0,098 mmol) en metanol (1 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. CLEM indicó la monosustitución. A la mezcla de reacción se agregó, nuevamente, metil acrilato (8,40 mg, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16

20

Preparación de ácido 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)di)propanoico.

25

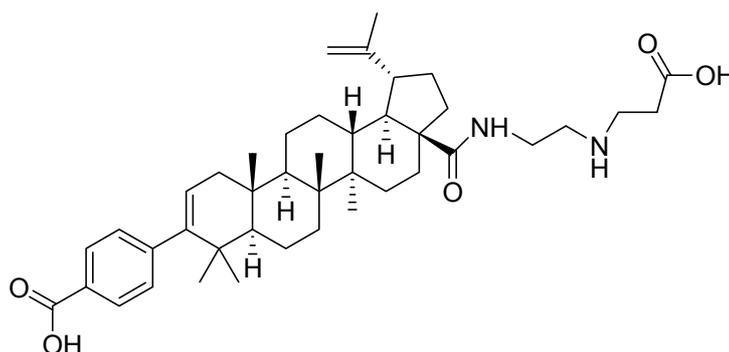


Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (16 mg, 64 %). CLEM: m/e 745,39 (M+H)⁺, 1,97 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Acetic Acid-d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,89 - 3,75 (m, 2 H), 3,59 (t, J=6,56 Hz, 4 H), 3,54 - 3,41 (m, 2 H), 3,19 - 3,07 (m, 1 H), 3,00 (t, J=6,56 Hz, 4 H), 2,62 - 2,49 (m, 1 H), 2,24 - 2,14 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

10 Ejemplo 91

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-carboxietilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15



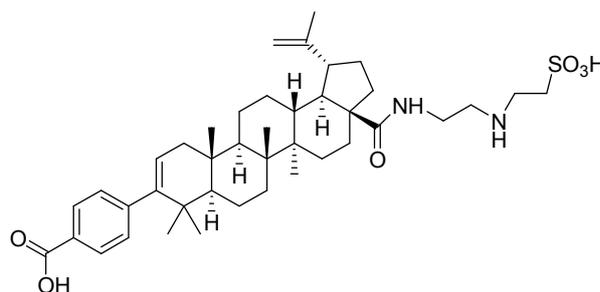
Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (5,5 mg, 54 %). CLEM: m/e 673,38 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,83 - 3,59 (m, 2 H), 3,44 (t, J=6,41 Hz, 2 H), 3,37 (t, J=5,80 Hz, 2 H), 3,14 (td, J=10,83, 4,27 Hz, 1 H), 2,93 (t, J=6,41 Hz, 2 H), 2,56 (td, J=12,51, 2,75 Hz, 1 H), 2,26 - 2,14 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,06 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

20

25

Ejemplo 92

30 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-3a-(2-(2-sulfoetilamino)etilcarbamoil)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



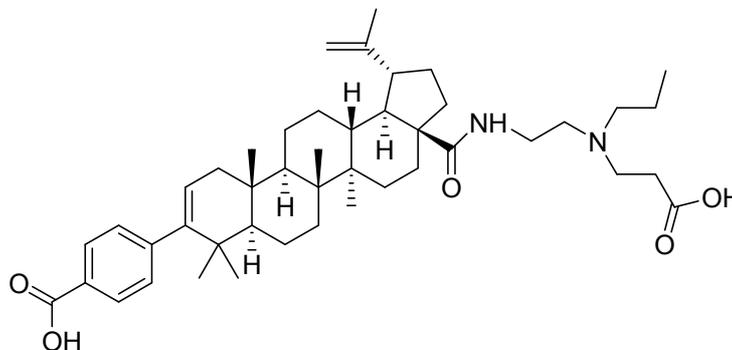
35

Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88) con ácido 2-bromoetansulfónico como reactivo de alquilación. El producto se aisló como un sólido blanco (3 mg, 39 %). CLEM: m/e 709,37 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,54 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=6,10 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 3,93 - 3,75 (m, 2 H), 3,74 - 3,62 (m, 2 H), 3,50 - 3,44 (m, 2 H), 3,42 (t, J=5,80 Hz, 2 H), 3,20 - 3,06 (m, 1 H), 2,66 - 2,47 (m, 1 H), 1,75 (s, 3 H), 2,31 - 1,10 (m, 21 H), 1,09 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

40

Ejemplo 93

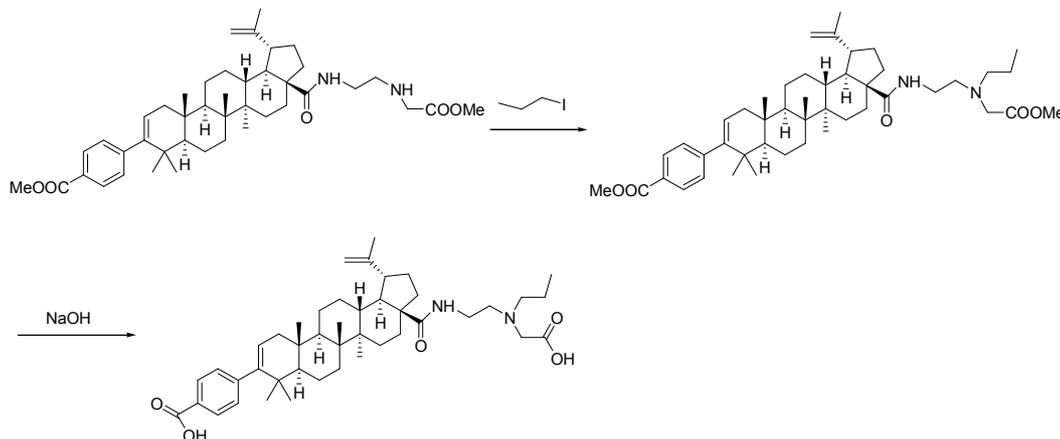
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboxietil)(propil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-carboxietil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 89) con 1-iodopropano como reactivo de alquilación. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 49 %). CLEM: m/e 715,50 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,88 - 3,72 (m, 2 H), 3,55 (t, J=7,02 Hz, 2 H), 3,44 (q, J=6,51 Hz, 2 H), 3,32 - 3,21 (m, 2 H), 3,13 (td, J=11,22, 3,51 Hz, 1 H), 2,97 (t, J=6,71 Hz, 2 H), 2,55 (td, J=12,13, 3,81 Hz, 1 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 2,04 - 1,10 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,03 (t, J=5 Hz, 2 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

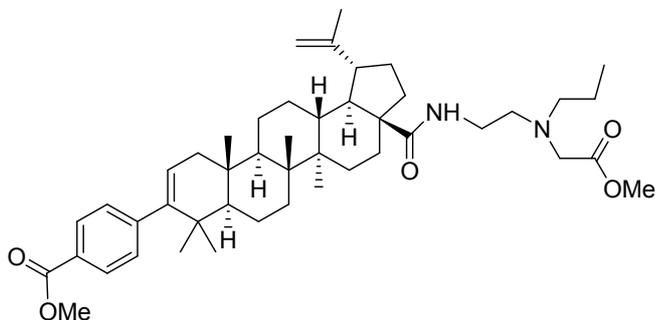
Ejemplo 94

Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(propil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



25

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-metoxi-2-oxoetil)(propil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 28.



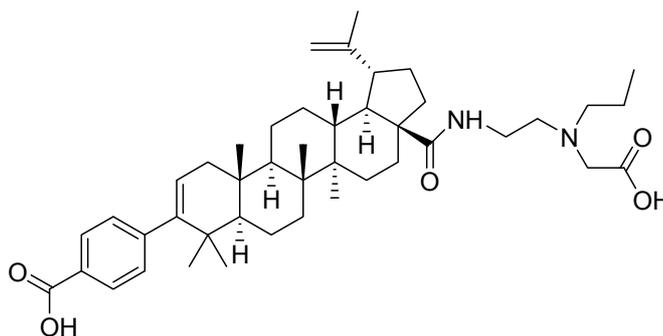
5

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(2-metoxi-2-oxoetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (28 mg, 0,041 mmol), 1-iodopropano (55,4 mg, 0,326 mmol) y carbonato de potasio (11,27 mg, 0,082 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y dioxano (2,000 ml) se calentó durante 8 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado y el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado como un sólido blanco (20 mg, 67 %). CLEM: m/e 729,47 (M+H)⁺, 2,96 min (método 1).

10

15

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(propil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



20

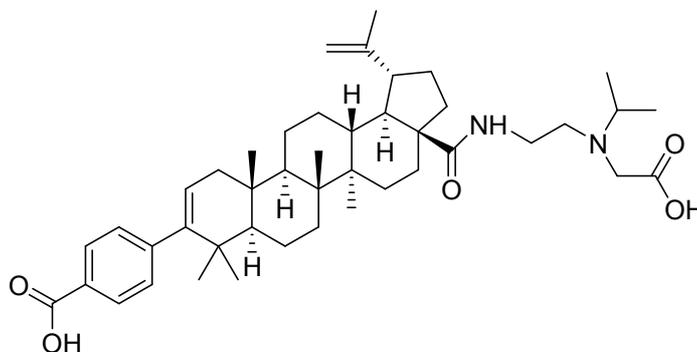
Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedii)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (14 mg, 68 %). CLEM: m/e 701,50 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético d4) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=5,49 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,04 - 3,75 (m, 2 H), 3,86 - 3,64 (m, 2 H), 3,58 - 3,46 (m, 2 H), 3,34 (t, J=6,71 Hz, 2 H), 3,22 - 3,04 (m, 1 H), 2,67 - 2,45 (m, 1 H), 1,75 (s, 3 H), 2,03 - 1,11 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

25

30

Ejemplo 95

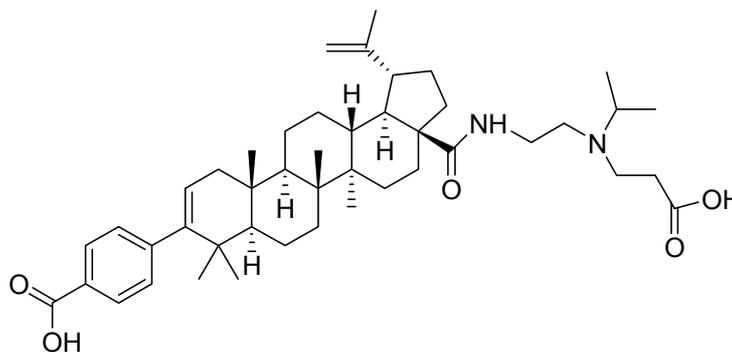
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(isopropil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(propil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 94) con 2-iodopropano como reactivo de alquilación. El producto se aisló como un sólido blanco (16 mg, 65 %). CLEM: m/e 701,63 (M+H)⁺, 2,06 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,06 - 3,85 (m, 3 H), 3,82 - 3,62 (m, 2 H), 3,56 - 3,33 (m, 2 H), 3,13 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,66 - 2,48 (m, 1 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,41 (d, J=6,41 Hz, 6 H), 2,04 - 1,10 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 96

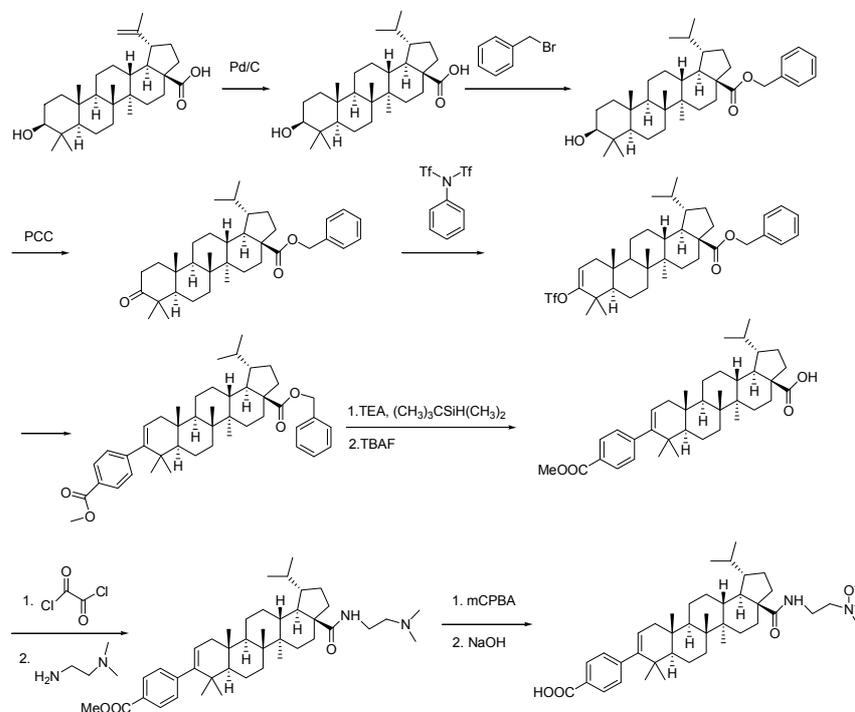
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboxietil)(isopropil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



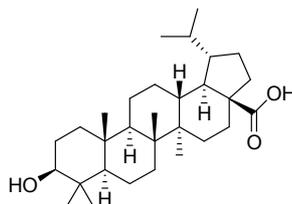
El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-carboxietil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 89) con 2-iodopropano como reactivo de alquilación. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 66 %). CLEM: m/e 715,62 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,00 - 3,85 (m, 1 H), 3,85 - 3,65 (m, 2 H), 3,55 - 3,32 (m, 4 H), 3,23 - 3,08 (m, 1 H), 3,01 - 2,87 (m, 2 H), 2,64 - 2,47 (m, 1 H), 2,27 - 2,14 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 1,41 (d, J=4,88 Hz, 6 H), 2,04 - 1,10 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 97

5 Procedimientos para la preparación de óxido de 2-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)-N,N-dimetiletanamina.

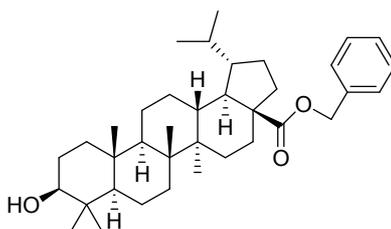


10 Preparación de ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico. Intermediario 29.



15 Una mezcla de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (4 g, 8,76 mmol) y 10 % de Pd/C (1,398 g, 1,314 mmol) en acetato de etilo (80 ml) y MeOH (30 ml) se conectó a un agitador Parr y se agitó durante 18 horas a 45 psi a temperatura ambiente. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (3 g, 75 %). CLEM: m/e 457,27 (M-H⁻), 2,40 min. (método 1).

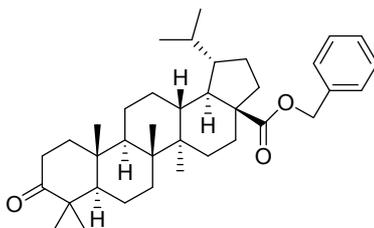
20 Preparación de 9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 30.



25 A una solución de ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (3 g, 6,54 mmol) y carbonato de potasio (1,808 g,

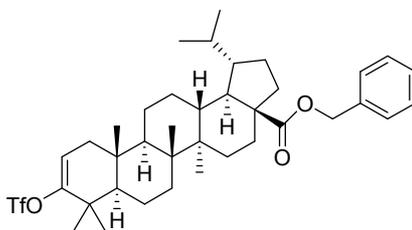
13,08 mmol) en DMF (60 ml) se agregó (bromometil)benceno (0,816 ml, 6,87 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta los 60 °C durante 3 horas. CLEM indicó que el material de inicio se consumió. La mezcla de reacción se inactivó con 60 ml de agua, se observó un precipitado blanco. El sólido blanco se recolectó mediante filtración y se lavó con agua destilada. El sólido se secó al aire para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (3,3 g, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,42 - 7,28 (m, 5 H), 5,27 - 5,01 (m, 2 H), 3,18 (dt, *J*=11,22, 5,53 Hz, 1 H), 2,40 - 2,09 (m, 3 H), 1,91 - 1,73 (m, 2 H), 1,72 - 0,78 (m, 21 H), 0,95 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,84 (d, *J*=7,02 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3 H), 0,75 (s, 3 H), 0,73 (s, 3 H), 0,73 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H).

5
10 Preparación de 1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxoicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 31.



15 A una solución de 9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,3 g, 6,01 mmol) en DCM (50 ml) se agregó PCC (3,89 g, 18,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. TLC indicó que el material de inicio se consumió y se formó el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante biotage con 0-10 % de acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,05, 93 %). CLEM: m/e 547,25 (M+H)⁺, 2,77 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,41 - 7,28 (m, 5 H), 5,10 (q, *J*=12,41 Hz, 2 H), 2,57 - 2,34 (m, 2 H), 2,31 - 2,16 (m, 3 H), 1,98 - 1,86 (m, 1 H), 1,85 - 1,73 (m, 2 H), 1,73 - 1,61 (m, 1 H), 1,54 - 1,07 (m, 17 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,84 (d, *J*=7,02 Hz, 3 H), 0,76 (s, 3 H), 0,73 (d, 3 H).

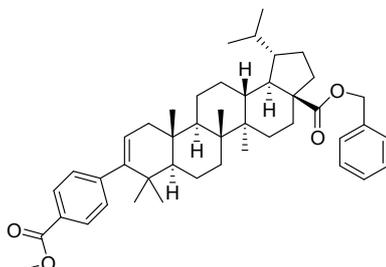
25 Preparación de 1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 32.



30 A 1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxoicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-bencilo (3,05 g, 5,58 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se agregó KHMDS (22,31 ml, 11,16 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C, luego se agregó lentamente 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metansulfonamida (2,192 g, 6,14 mmol) en THF (15 ml) y tolueno (5 ml) a lo largo de 20 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a esa temperatura. TLC indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante biotage con 0-6 % de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 92 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,42 - 7,28 (m, 5 H), 5,55 (dd, *J*=6,71, 2,14 Hz, 1 H), 5,19 - 5,03 (m, 2 H), 2,32 - 2,11 (m, 4 H), 1,87 - 1,62 (m, 4 H), 1,11 (s, 3 H), 1,53 - 1,06 (m, 16 H), 1,00 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,84 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H), 0,75 (s, 3 H), 0,74 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H).

40

Preparación de 1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo. Intermediario 33.



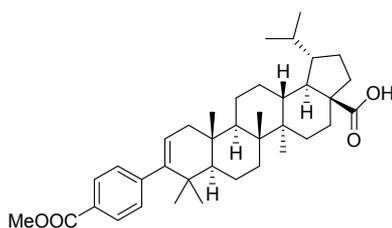
5

Una mezcla de 1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,5 g, 5,16 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,206 g, 6,70 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,179 g, 0,155 mmol) y carbonato de sodio (1,639 g, 15,47 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se calentó hasta los 90 °C durante 2 horas. TLC indicó que el material de inicio se consumió y la aparición de una nueva mancha. La mezcla de reacción se purificó mediante biotage con 0-10 % de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3,05 g, 89 %). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,92 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,48 - 7,28 (m, 5 H), 7,19 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H), 5,28 (dd, *J*=6,26, 1,68 Hz, 1 H), 5,19 - 5,00 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 2,38 - 2,20 (m, 3 H), 2,11 (dd, *J*=17,09, 6,41 Hz, 1 H), 1,89 - 1,75 (m, 2 H), 1,72 - 1,61 (m, 2 H), 1,53 - 1,07 (m, 16 H), 0,95 (s, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,85 (d, *J*=6,71 Hz, 3 H), 0,80 (s, 3 H), 0,75 (d, 3 H).

15

Preparación de ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico. Intermediario 34.

20



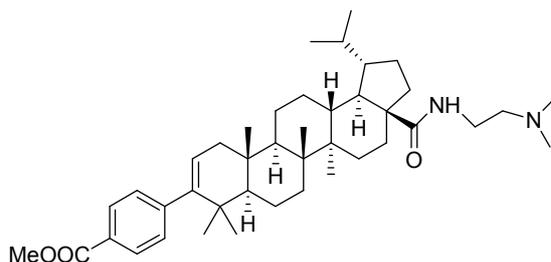
25

Una mezcla de 1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (220 mg, 0,331 mmol), *tert*-butildimetilsilano (77 mg, 0,662 mmol), TEA (0,074 ml, 0,529 mmol) y acetato de paladio (II) (18,57 mg, 0,083 mmol) en DCM (2 ml) se calentó hasta los 60 °C durante 3 horas, TLC indicó que el material de inicio se consumió. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. Los filtrados se concentraron a presión reducida para producir el intermediario. A este intermediario en dioxano (2 ml) se agregó TBAF (346 mg, 0,993 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (5 ml), se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto deseado como un sólido amarillo pálido (150 mg, 79 %). CLEM: m/e 575,35 (M+H)⁺, 2,84 min (método 1).

30

35

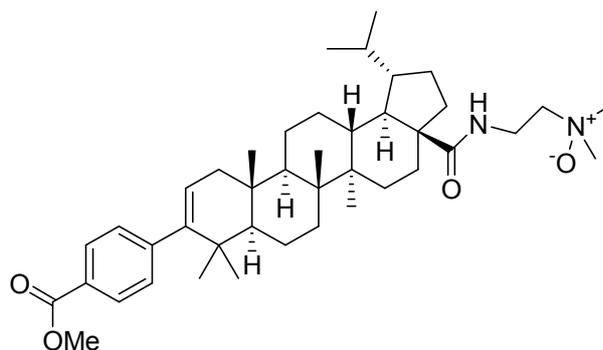
Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 35.



40

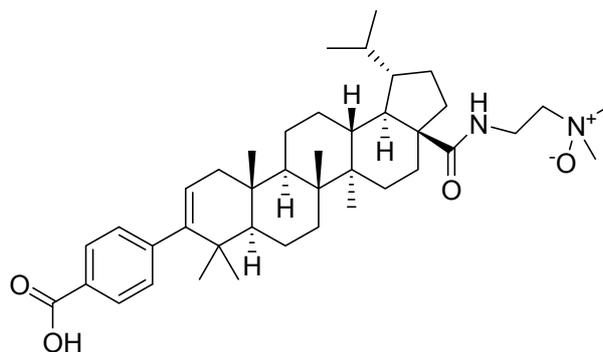
Una mezcla de ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (150 mg, 0,261 mmol) y dicloruro de oxalilo (0,783 ml, 1,566 mmol) en DCM (4 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proveer el cloruro de ácido del intermediario como un sólido amarillo. A una mezcla de N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (46,0 mg, 0,522 mmol) y base de Hunig (0,228 ml, 1,305 mmol) en DCM (4 ml) se agregó cloruro ácido en DCM (4 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 20 °C. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (3 ml), se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (140 mg, 83 %). CLEM: m/e 645,51 (M+H)⁺, 3,00 min (método 1).

Preparación de óxido de 2-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)-N,N-dimetiletanamina. Intermediario 36.



A una mezcla de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,031 mmol) en DCM (2 ml) se agregó ácido 3-clorobenzoperoxoico (13,90 mg, 0,062 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado y el consumo del material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (10 mg, 49 %). CLEM: m/e 661,49 (M+H)⁺, 2,79 min (método 1).

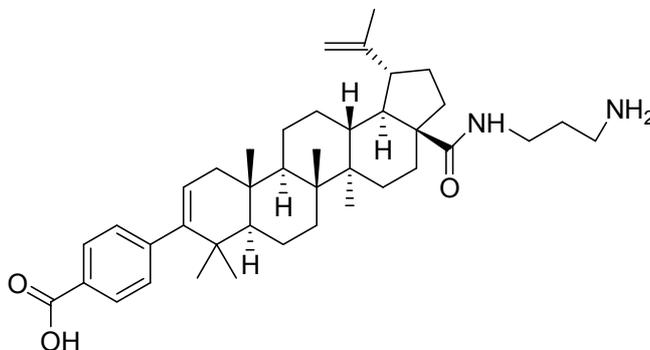
Preparación de óxido de 2-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)-N,N-dimetiletanamina.



Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (7 mg, 68 %). CLEM: m/e 647,45 (M+H)⁺, 2,22 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,38 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,08 - 3,83 (m, 4 H), 3,59 (s, 6 H), 2,61 - 2,47 (m, 1 H), 2,41 - 2,30 (m, 1 H), 2,27 - 2,16 (m, 2 H), 1,90 - 1,67 (m, 4 H), 1,67 - 1,38 (m, 12 H), 1,36 - 1,17 (m, 4 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,91 (d, J=6,71 Hz, 3 H), 0,82 (d, J=6,71 Hz, 3 H).

Ejemplo 98

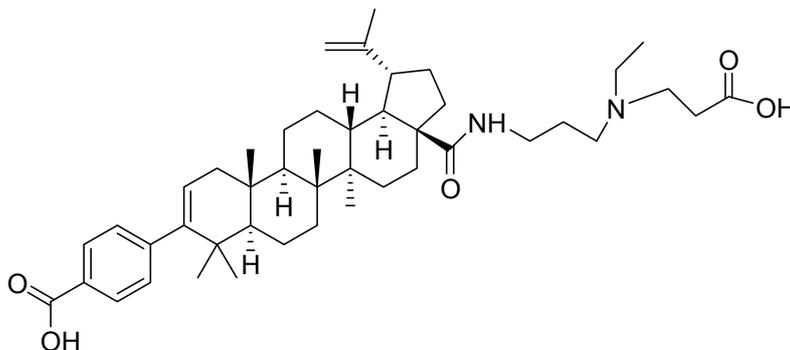
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-aminopropilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con propan-1,3-diamina como amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (1,2 mg, 15 %). CLEM: m/e 615,42 (M+H)⁺, 2,15 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,55 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,79 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,58 - 3,33 (m, 2 H), 3,25 - 3,03 (m, 3 H), 2,72 - 2,50 (m, 1 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,75 (s, 3 H), 2,04 - 1,09 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 99

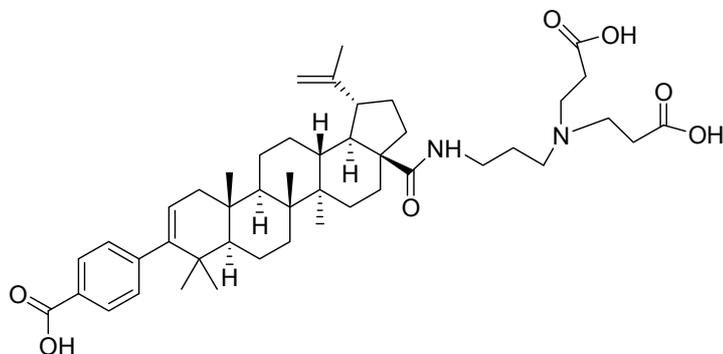
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((carboxietil)(etil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-carboxietil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 89) con 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-metoxi-3-oxopropilamino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como amina y yodoetano como reactivo de alquilación. El producto se aisló como un sólido blanco (3 mg, 30 %). CLEM: m/e 715,49 (M+H)⁺, 2,11 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=5,19 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,50 (t, J=7,17 Hz, 2 H), 3,46 - 3,40 (m, 2 H), 3,39 - 3,31 (m, 2 H), 3,27 (t, J=7,63 Hz, 2 H), 3,21 - 3,08 (m, 1 H), 2,97 (t, J=7,02 Hz, 2 H), 2,67 - 2,54 (m, 1 H), 2,25 - 2,17 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,39 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 2,05 - 1,10 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 100

Preparación de ácido 3,3'-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propilazanedil)diopropanoico.



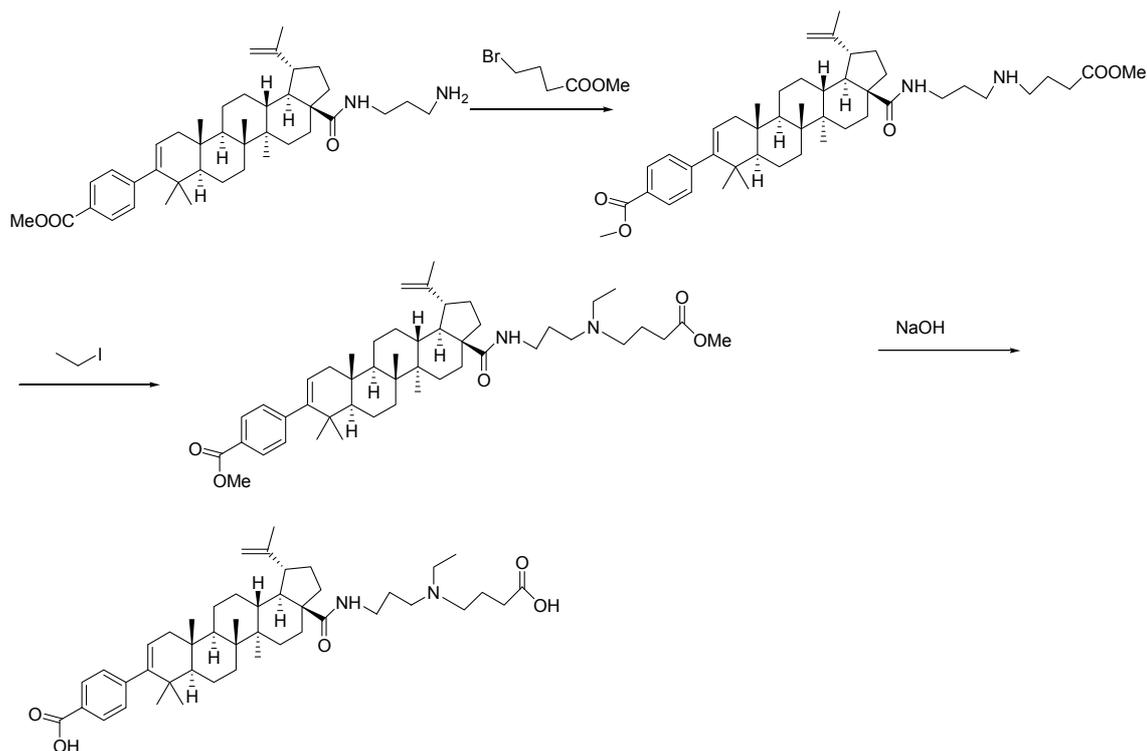
El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para el ácido 3,3'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diopropanoico con 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(3-metoxi-3-oxopropilamino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como amina. El producto se aisló como un sólido blanco (4 mg, 40 %). CLEM: m/e 759,62 (M+H)⁺, 2,01 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,31 - 5,43 (m, 1 H), 4,78 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,55 (t, J=6,71 Hz, 4 H), 3,48 - 3,39 (m, 2 H), 3,34 (t, J=7,93 Hz, 2 H), 3,15 (td, J=10,83, 4,58 Hz, 1 H), 3,00 (t, J=6,71 Hz, 4 H), 2,59 (td, J=11,90, 3,66 Hz, 1 H), 1,74 (s, 3 H), 2,23 - 1,09 (m, 23 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

20

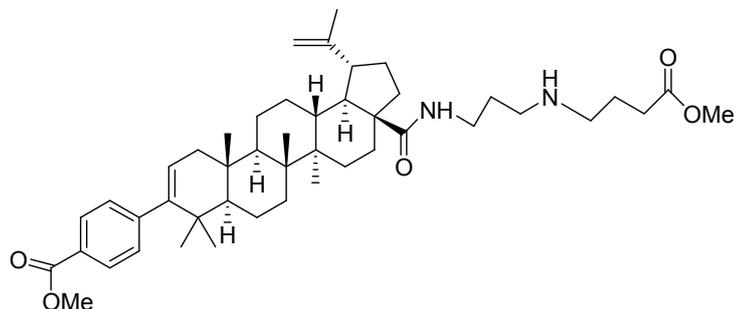
Ejemplo 101

Procedimiento para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((3-carboxipropil)(etil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25



Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(4-metoxi-4-oxobutilamino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 37.

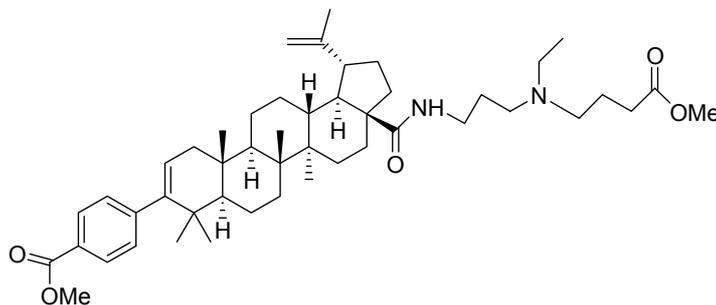


5

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-aminopropilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (30 mg, 0,048 mmol), 4-bromobutanoato de metilo (25,9 mg, 0,143 mmol) y carbonato de potasio (19,78 mg, 0,143 mmol) en dioxano (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado, la mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 29 %). CLEM: m/e 729,48 (M+H)⁺, 2,62 min (método 1).

10

15 Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(etil(4-metoxi-4-oxobutil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 38.

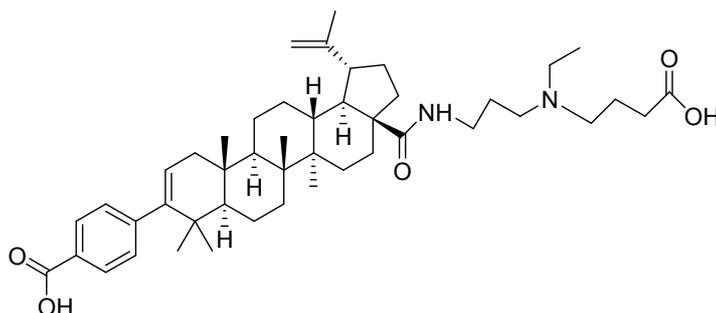


20

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(4-metoxi-4-oxobutilamino)-propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (10 mg, 0,014 mmol) y carbonato de potasio (5,69 mg, 0,041 mmol) en dioxano (1 ml) y acetonitrilo (1,000 ml) se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas; CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (2 ml), se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (10 mg, 96 %). CLEM: m/e 757,50 (M+H)⁺, 2,73 min (método 1).

25

30 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((3-carboxipropil)(etil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



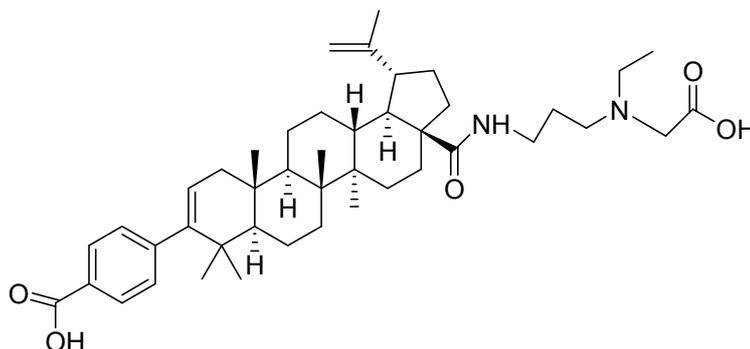
35

Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (3 mg, 30 %). CLEM: m/e 730,31 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=7,93 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,56 - 3,37 (m, 4 H), 3,36 - 3,31 (m, 1 H), 3,29 - 3,21 (m, 2 H), 3,20 - 3,07 (m, 2 H), 2,74 - 2,48 (m, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 2,33 - 1,10 (m, 28 H), 1,09 (s, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

10 Ejemplo 102

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((carboximetil)(etil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

15

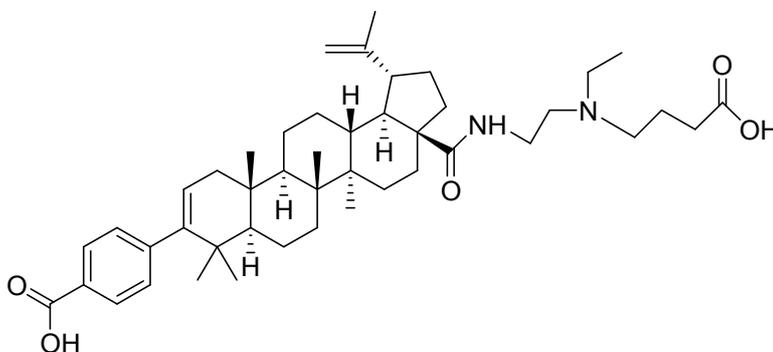


El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(propil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 94) con 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-(2-metoxi-2-oxoetilamino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como material de inicio. El producto se aisló como un sólido blanco (11 mg, 39 %). CLEM: m/e 701,04 (M+H)⁺, 2,04 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,05 - 3,92 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 3,42 - 3,35 (m, 2 H), 3,35 - 3,21 (m, 2 H), 3,16 (td, J=10,99, 3,97 Hz, 1 H), 2,67 - 2,55 (m, 1 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,39 (t, J=7,32 Hz, 3 H), 2,05 - 1,13 (m, 22 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

30 Ejemplo 103

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((3-carboxipropil)(etil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

35



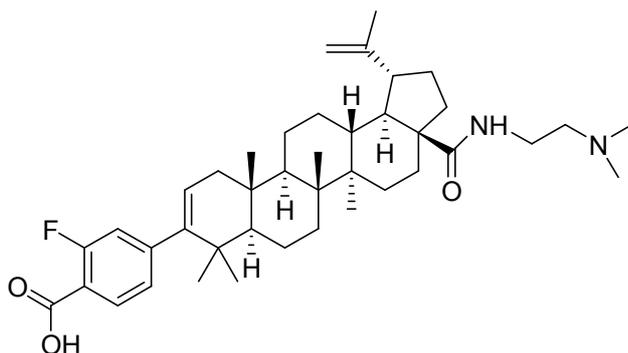
El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para el ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(3-((carboxipropil)(etil)amino)propilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 101) con 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

40

octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como amina. El producto se aisló como un sólido blanco (3 mg, 25 %). CLEM: m/e 715,45 (M+H)⁺, 2,06 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,88 - 3,68 (m, 2 H), 3,49 - 3,34 (m, 4 H), 3,34 - 3,27 (m, 2 H), 3,19 - 3,06 (m, 1 H), 2,67 - 2,49 (m, 3 H), 2,23 - 2,15 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,38 (t, J=7,17 Hz, 3 H), 2,04 - 1,09 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 104

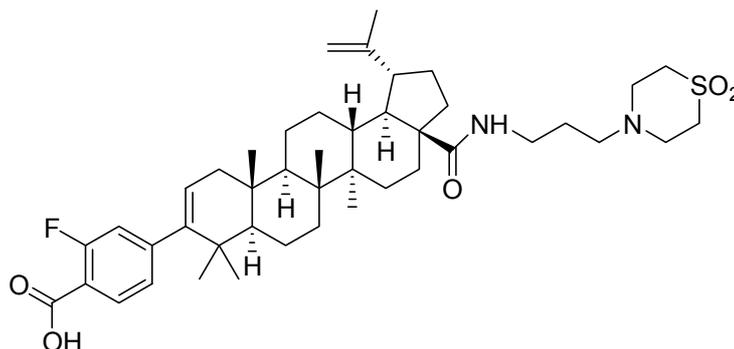
10 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico.



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, para la formación e hidrólisis de amida C-28 se usó N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (30 mg, 71 %). CLEM: m/e 647,54 (M+H)⁺, 2,26 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,96 (t, J=7,93 Hz, 1 H), 7,08 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=11,90 Hz, 1 H), 5,42 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,75 (t, J=5,95 Hz, 2 H), 3,44 - 3,33 (m, 2 H), 3,14 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 2,54 (td, J=12,28, 2,90 Hz, 1 H), 2,25 - 2,15 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 2,01 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,04 (s, 6 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 105

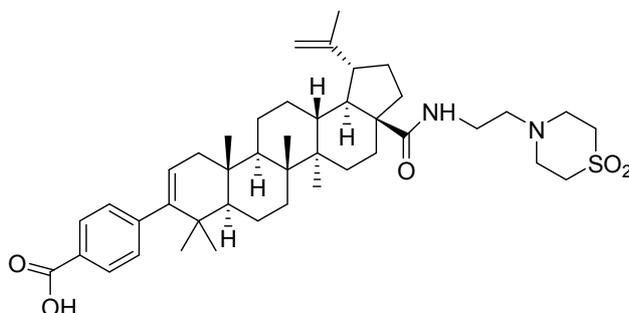
30 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)carbamoil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico.



35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, para la formación e hidrólisis de amida C-28 se usó 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (15 mg, 36 %). CLEM: m/e 751,46 (M+H)⁺, 2,27 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,96 (t, J=7,93 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J=8,09, 1,37 Hz, 1 H), 7,03 (d, J=11,60 Hz, 1 H), 5,42 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,85 (s a, 4 H), 3,59 (s a, 4 H), 3,50 - 3,32 (m, 2 H), 3,32 - 3,24 (m, 2 H), 3,15 (td, J=10,99, 3,97 Hz, 1 H), 2,60 (td, J=12,21, 3,05 Hz, 1 H), 2,25 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,05 - 1,10 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 106

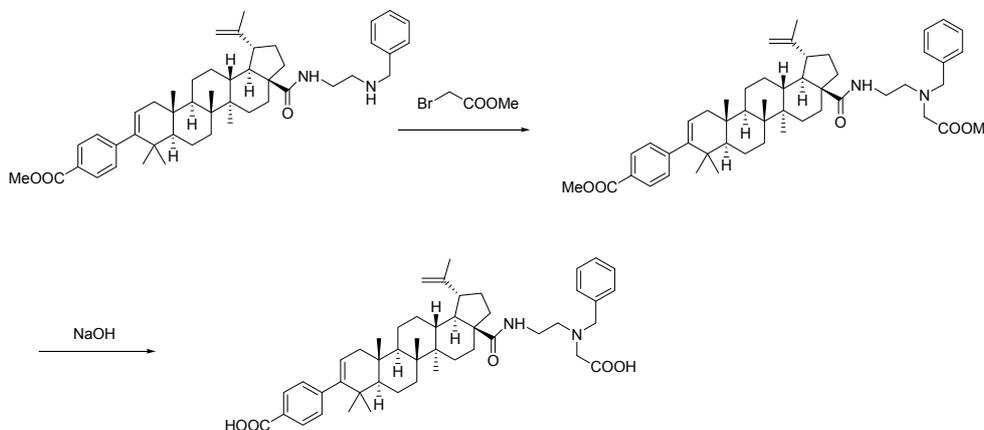
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)etil)carbamoyl)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



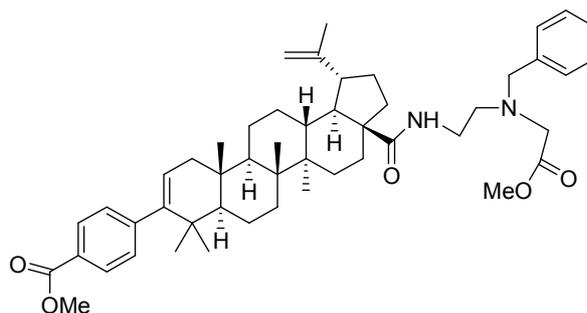
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,1-dióxido de N-(2-aminoetil)tiomorfolin como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (39 mg, 69 %). CLEM: m/e 720,18 (M+H)⁺, 2,15 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,83 (s a, 4 H), 3,81 - 3,67 (m, 2 H), 3,56 (s a, 4 H), 3,46 - 3,31 (m, 2 H), 3,14 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,60 - 2,48 (m, 1 H), 2,26 - 2,11 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 107

Procedimientos para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(bencil(carboximetil)(amino)etil)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



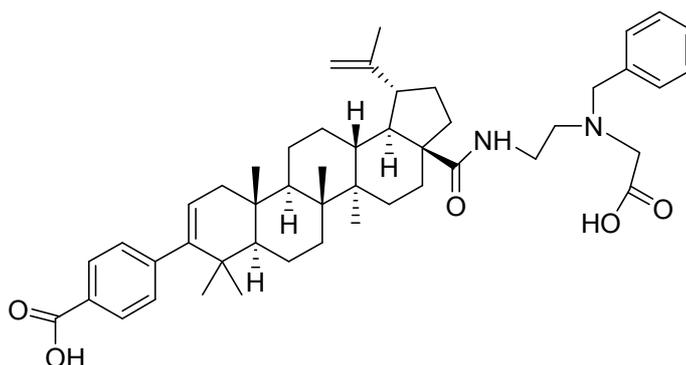
Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(bencil(2-metoxi-2-oxoetil)amino)etil)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 39.



30

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(bencilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (50 mg, 0,071 mmol), 2-bromoacetato de metilo (32,5 mg, 0,213 mmol) y carbonato de potasio (29,4 mg, 0,213 mmol) en dioxano (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta los 78 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con DCM (3 x 4 ml). Se combinaron todos los extractos, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 82 %). CLEM: m/e 777,48 (M+H)⁺, 3,12 min (método 1).

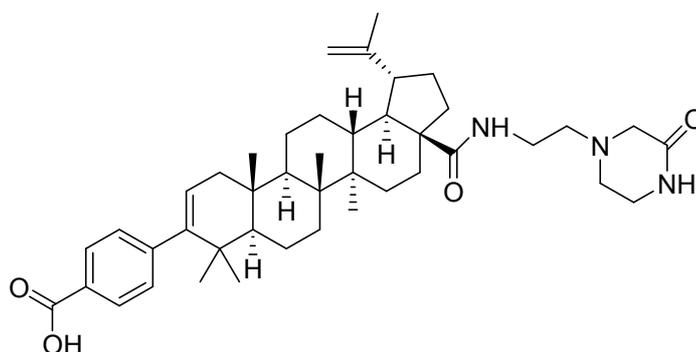
10 Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(bencil(carboximetil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



15 Se preparó el compuesto del título mediante el método descrito anteriormente para el ácido 2,2'-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilazanedil)diacético (ejemplo 88). El producto se aisló como un sólido blanco (23 mg, 50 %). CLEM: m/e 749,44 (M+H)⁺, 2,13 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,69 - 7,61 (m, 2 H), 7,56 - 7,47 (m, 3 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,64 - 4,54 (m, 2 H), 4,03 (s, 2 H), 3,90 - 3,79 (m, 1 H), 3,71 (ddd, *J*=14,42, 6,03, 5,80 Hz, 1 H), 3,59 - 3,40 (m, 2 H), 3,11 (td, *J*=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,61 - 2,47 (m, 1 H), 2,25 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,08 (m, 19 H), 1,07 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

25 Ejemplo 108

30 Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

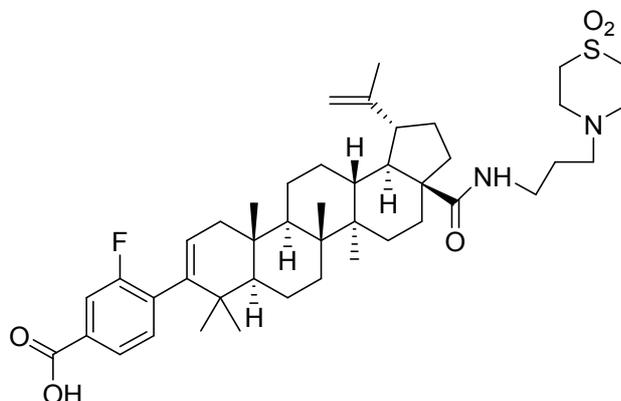


35 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-(2-aminoetil)piperazin-2-ona como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (18 mg, 44 %). CLEM: m/e 684,54 (M+H)⁺, 2,13 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,87 - 3,76 (m, 2 H), 3,73 (d, *J*=5,19 Hz, 2 H), 3,62 (d, *J*=4,88 Hz, 2 H), 3,46 (d, *J*=5,19 Hz, 2 H), 3,14 (td, *J*=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,69 - 2,41 (m, 1 H), 2,28 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,10 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

40 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 109

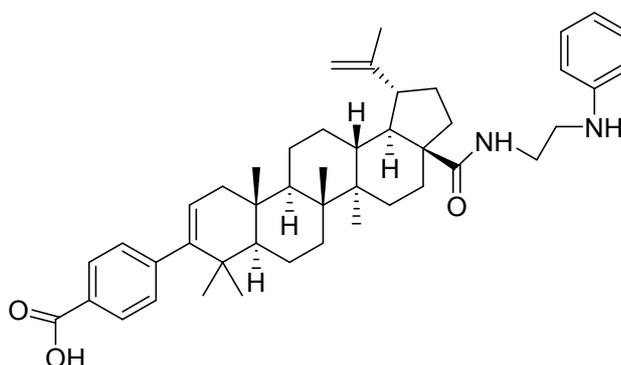
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil) carbamoil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-3-fluorobenzoico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, para la formación e hidrólisis de amida C-28 se usó 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (12 mg, 33 %). CLEM: m/e 751,39 (M+H)⁺, 2,08 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,85 (dd, J=7,93, 1,22 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=9,61, 1,37 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=7,63 Hz, 1 H), 5,43 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,85 (s a, 4 H), 3,59 (s a, 4 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,40 - 3,32 (m, 1 H), 3,29 (ddd, J=12,21, 3,51, 3,20 Hz, 2 H), 3,15 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,69 - 2,54 (m, 1 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,04 - 1,10 (m, 21 H), 1,08 (s, 6 H), 1,06 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

Ejemplo 110

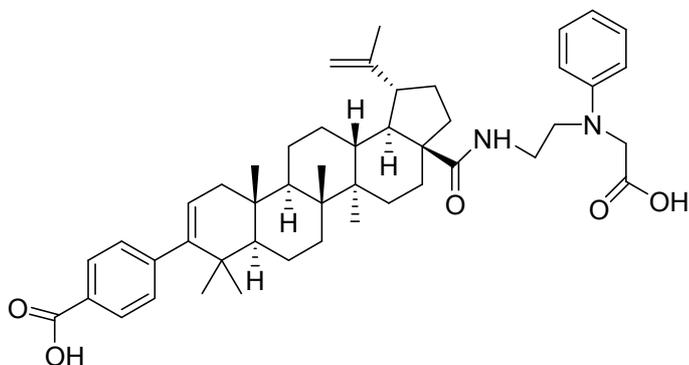
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(2-(fenilamino)etilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con N1-feniletano-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (1,1 mg, 11 %). CLEM: m/e 677,5 (M+H)⁺, 2,43 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,45 (t, J=7,93 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=7,63 Hz, 2 H), 7,32 - 7,24 (m, 3 H), 5,36 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,75 - 3,65 (m, 2 H), 3,57 (t, J=5,49 Hz, 2 H), 3,23 - 3,10 (m, 1 H), 2,56 (td, J=11,90, 3,66 Hz, 1 H), 2,24 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,09 - 1,09 (m, 19 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H).

Ejemplo 111

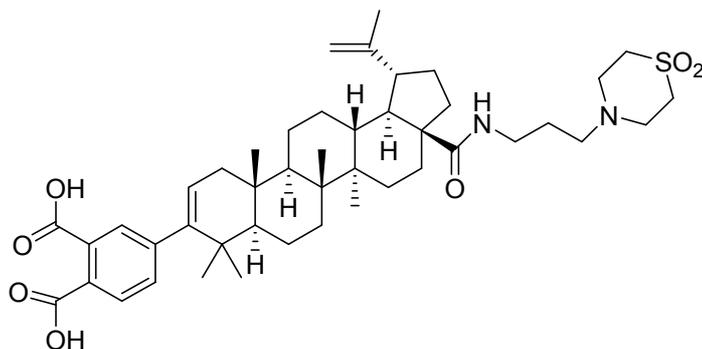
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((carboximetil)(fenil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó mediante el método descrito anteriormente para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(bencil(arboximetil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 89) con N1-feniletano-1,2-diamina como amina. El producto se aisló como un sólido blanco (0,9 mg, 9 %). CLEM: m/e 735,5 (M+H)⁺, 1,80 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,26 - 7,19 (m, 2 H), 6,86 - 6,70 (m, 3 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,82 - 3,43 (m, 4 H), 3,21 - 3,07 (m, 1 H), 2,69 - 2,53 (m, 1 H), 2,23 - 2,13 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 2,05 - 1,07 (m, 19 H), 1,06 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 112

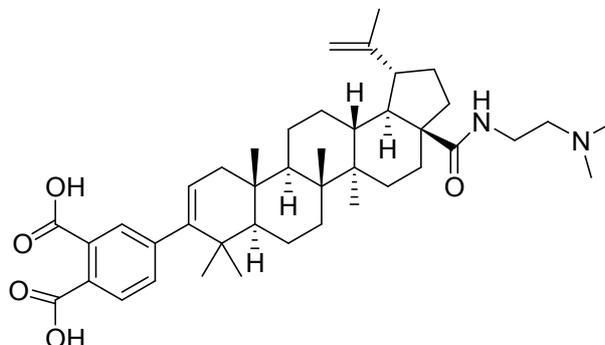
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)carbamoil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ftálico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3,4-bis-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, para la formación e hidrólisis de amida C-28 se usó 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (13 mg, 52 %). CLEM: m/e 777,43 (M+H)⁺, 2,34 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,83 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J=7,78, 1,68 Hz, 1 H), 5,48 - 5,35 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,87 (s a, 4 H), 3,62 (s a, 4 H), 3,52 - 3,43 (m, 2 H), 3,31 (d, J=3,97 Hz, 2 H), 3,15 (td, J=10,68, 4,88 Hz, 1 H), 2,70 - 2,49 (m, 1 H), 2,23 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,10 (m, 21 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 113

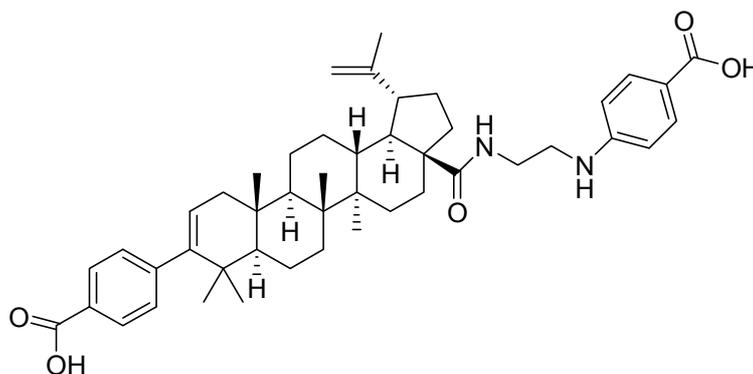
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ftálico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3,4-bis(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (2,6 mg, 8 %). CLEM: m/e 673,37 (M+H)⁺, 2,39 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,84 (d, J=7,93 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,22 Hz, 1 H), 7,49 - 7,39 (m, 1 H), 5,42 (d, J=4,88 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,75 (t, J=5,80 Hz, 2 H), 3,49 - 3,33 (m, 2 H), 3,22 - 3,07 (m, 1 H), 2,96 (s, 6 H), 2,64 - 2,45 (m, 1 H), 2,29 - 2,13 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 2,03 - 1,10 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 114

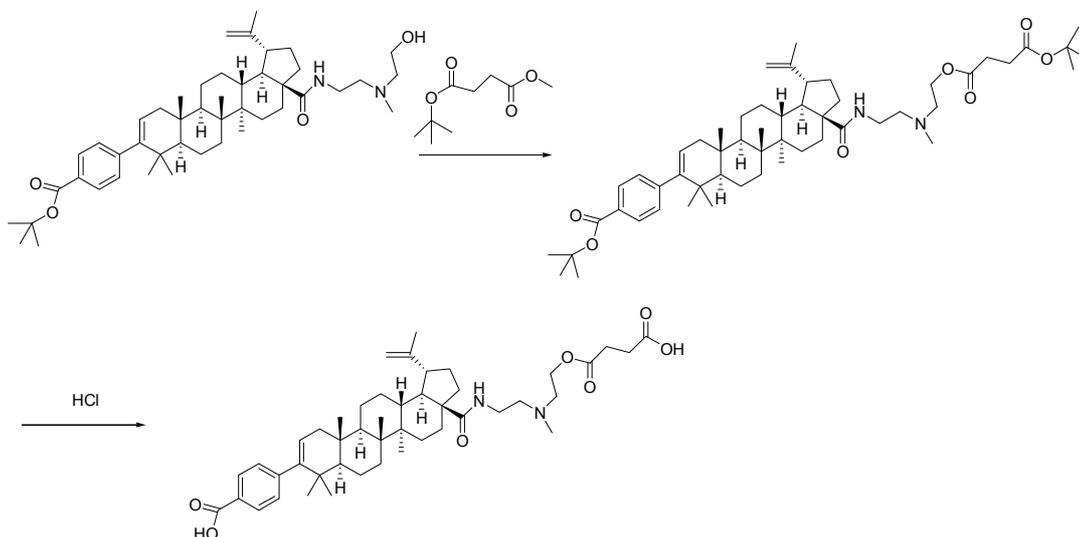
Preparación del ácido 4-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etilamino)benzoico.



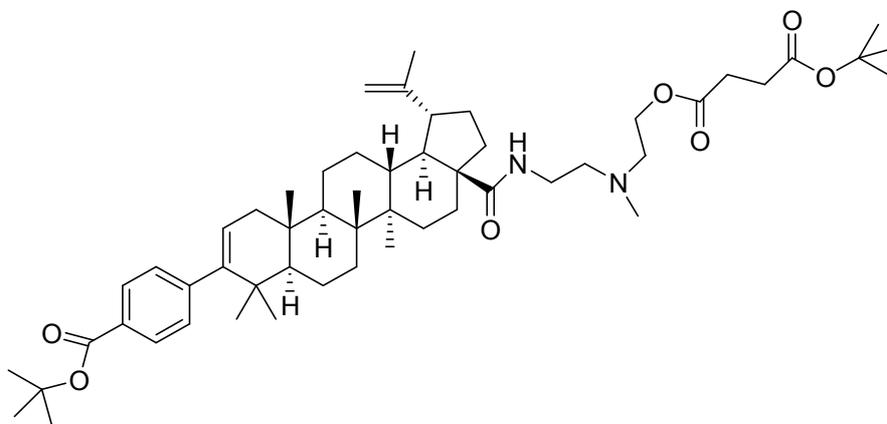
Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 4-(2-aminoetilamino)benzoato de etilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (3,6 mg, 45 %). CLEM: m/e 721,42 (M+H)⁺, 2,37 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,90 (d, J=8,85 Hz, 2 H), 7,29 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,68 (d, J=8,85 Hz, 2 H), 5,35 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,71 (dt, J=13,73, 6,10 Hz, 1 H), 3,57 - 3,46 (m, 1 H), 3,44 - 3,35 (m, 2 H), 3,16 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,63 - 2,50 (m, 1 H), 2,24 - 2,13 (m, 2 H), 1,72 (s, 3 H), 2,05 - 1,05 (m, 19 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H).

Ejemplo 115

5 Procedimientos para la preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-(3-carbopropanoiloxi)etil)(metil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



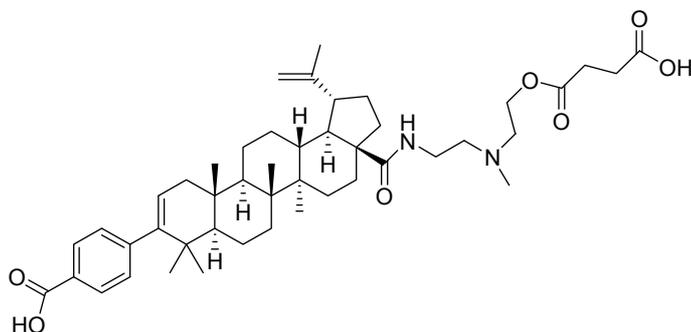
10 Preparación de succinato de 2-((2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etil)(metil)amino)etil *tert*-butilo. Intermediario 40.



15 Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de *tert*-butilo (40 mg, 0,056 mmol), succinato de *tert*-butil metilo (21,06 mg, 0,112 mmol), base de Hunig (0,049 ml, 0,280 mmol) y EDC (21,45 mg, 0,112 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó a 20 °C durante 12 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada y se extrajo con DCM (3 x 4 ml). Todos los extractos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el crudo, que incluye el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 82 %). CLEM: m/e 871,43 (M+H)⁺, 3,93 min (método 1).

20

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((2-(3-carbopropanoiloxi)etil)(metil)amino)etil)carbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



5

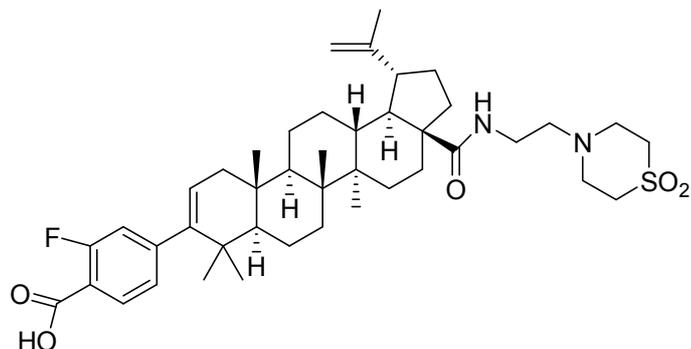
A una solución de succinato de 2-((2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)etil)(metil)amino)etil *tert*-butilo (40 mg, 0,046 mmol) en dioxano (1 ml) se agregó HCl 4 N (0,115 ml, 0,459 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 N y luego se filtró. La solución transparente se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el producto deseado como un aceite incoloro (7,2 mg, 20 %). CLEM: m/e 759,34 (M+H)⁺, 2,37 min (método 1). RMN ¹H (400 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,99 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,26 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H), 5,33 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,56 - 4,44 (m, 2 H), 3,90 - 3,65 (m, 2 H), 3,62 - 3,52 (m, 2 H), 3,50 - 3,38 (m, 2 H), 3,19 - 3,05 (m, 1 H), 3,01 (s, 3 H), 2,72 (s, 4 H), 2,58 - 2,42 (m, 1 H), 2,26 - 2,11 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,96 - 1,07 (m, 19 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H).

15

Ejemplo 116

20

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)etil)carbamoyl)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico.



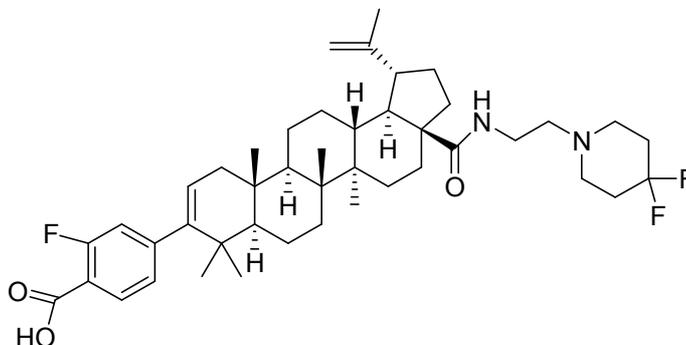
25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,1-dióxido de N-(2-aminoetil) tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (23 mg, 56 %). CLEM: m/e 737,36 (M+H)⁺, 2,37 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,96 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J*=8,09, 1,37 Hz, 1 H), 7,02 (d, *J*=11,90 Hz, 1 H), 5,42 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,83 (s a, 4 H), 3,80 - 3,67 (m, 2 H), 3,57 (s a, 4 H), 3,43 - 3,34 (m, 2 H), 3,14 (td, *J*=10,76, 4,43 Hz, 1 H), 2,62 - 2,46 (m, 1 H), 2,26 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,02 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

35

Ejemplo 117

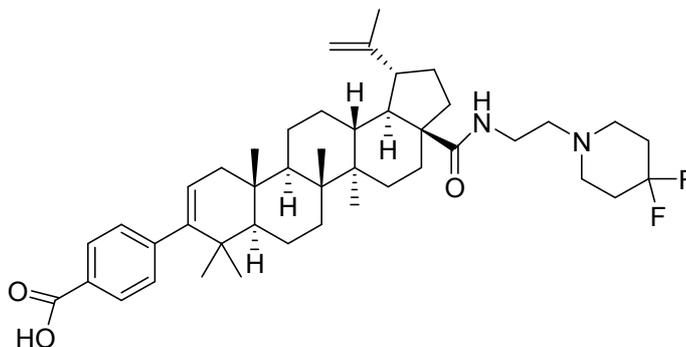
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2-fluorobenzoico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (10 mg, 24 %). CLEM: m/e 723,39 (M+H)⁺, 2,46 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,96 (t, J=7,78 Hz, 1 H), 7,08 (dd, J=8,09, 1,37 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=11,60 Hz, 1 H), 5,50 - 5,32 (m, 1 H), 4,77 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,90 - 3,69 (m, 2 H), 3,55 (s a, 4 H), 3,47 - 3,36 (m, 2 H), 3,13 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,59 - 2,48 (m, 1 H), 2,42 (s a, 4 H), 2,25 - 2,13 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 2,05 - 1,08 (m, 19 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 118

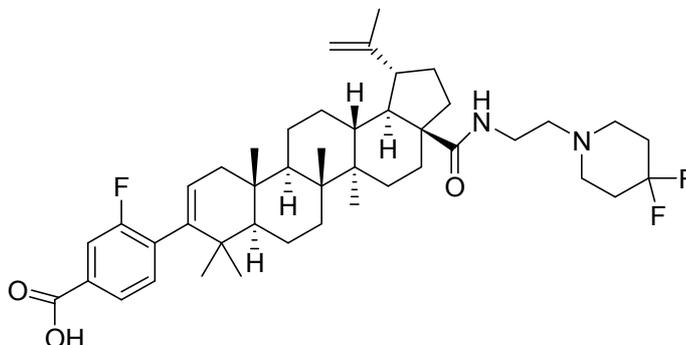
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilcarbamoyl)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (40 mg, 78 %). CLEM: m/e 705,42 (M+H)⁺, 2,53 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,43 - 5,30 (m, 1 H), 4,77 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,78 (dt, J=16,17, 6,26 Hz, 2 H), 3,55 (s a, 4 H), 3,47 - 3,35 (m, 2 H), 3,13 (td, J=10,76, 4,12 Hz, 1 H), 2,61 - 2,48 (m, 1 H), 2,42 (s a, 4 H), 2,26 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,00 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

Ejemplo 119

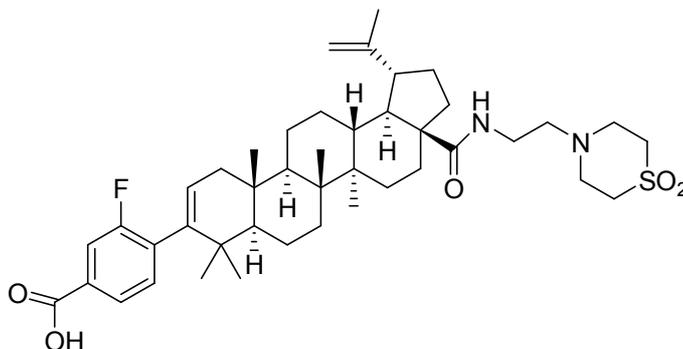
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)etil-carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-3-fluorobenzoico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (21 mg, 51 %). CLEM: m/e 723,43 (M+H)⁺, 2,48 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,85 (dd, J=7,93, 1,53 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J=9,77, 1,53 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=7,48 Hz, 1 H), 5,43 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,53 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,91 - 3,68 (m, 2 H), 3,54 (s a, 4 H), 3,48 - 3,35 (m, 2 H), 3,14 (td, J=10,91, 4,12 Hz, 1 H), 2,53 (td, J=12,21, 3,05 Hz, 1 H), 2,48 - 2,35 (m, 4 H), 2,24 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,01 - 1,10 (m, 19 H), 1,08 (s, 6 H), 1,04 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

Ejemplo 120

Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)etil)etil-carbamoil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-3-fluorobenzoico.

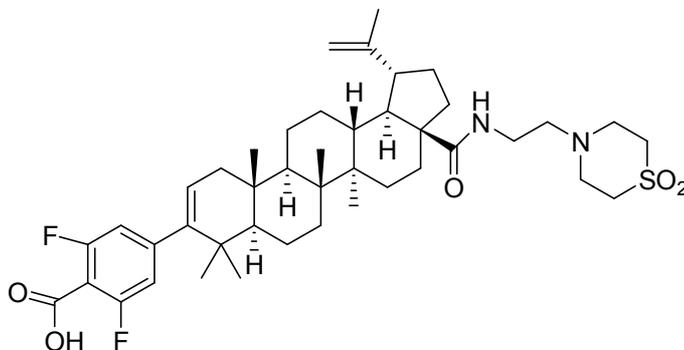


El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,1-dióxido de N-(2-aminoetil) tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 47 %). CLEM: m/e 737,34 (M+H)⁺, 2,37 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 7,85 (dd, J=7,78, 1,37 Hz, 1 H), 7,80 - 7,73 (m, 1 H), 7,28 (t, J=7,48 Hz, 1 H), 5,43 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,83 (s a, 4 H), 3,80 - 3,66 (m, 2 H), 3,56 (s a, 4 H), 3,47 - 3,33 (m, 2 H), 3,14 (td, J=10,83, 4,27 Hz, 1 H), 2,63 - 2,48 (m, 1 H), 2,30 - 2,13 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,03 - 1,11 (m, 19 H), 1,08 (s, 6 H), 1,04 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).

35

Ejemplo 121

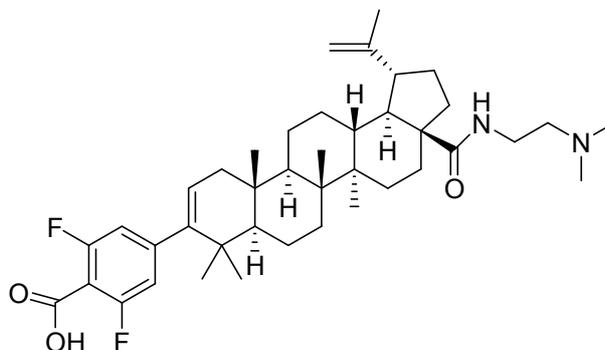
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)etil) carbamoil)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2,6-difluorobenzoico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,1-dióxido de N-(2-aminoetil) tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (22 mg, 53 %). CLEM: m/e 755,40 (M+H)⁺, 2,32 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 6,87 (d, J=9,16 Hz, 2 H), 5,57 - 5,35 (m, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,84 (s a, 4 H), 3,80 - 3,65 (m, 2 H), 3,57 (s a, 4 H), 3,46 - 3,33 (m, 2 H), 3,22 - 3,04 (m, 1 H), 2,54 (td, J=12,36, 3,36 Hz, 1 H), 2,25 - 2,11 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 2,00 - 1,10 (m, 19 H), 1,07 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 122

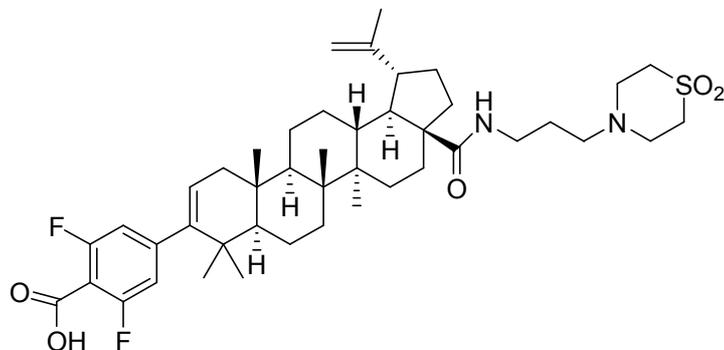
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2,6-difluorobenzoico.



El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (6 mg, 17 %). CLEM: m/e 665,42 (M+H)⁺, 2,39 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 6,87 (d, J=9,46 Hz, 2 H), 5,45 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 3,82 - 3,69 (m, 2 H), 3,50 - 3,34 (m, 2 H), 3,22 - 3,08 (m, 1 H), 2,96 (s, 6 H), 2,54 (td, J=12,21, 3,36 Hz, 1 H), 2,26 - 2,15 (m, 2 H), 1,73 (s, 3 H), 2,02 - 1,09 (m, 19 H), 1,07 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 123

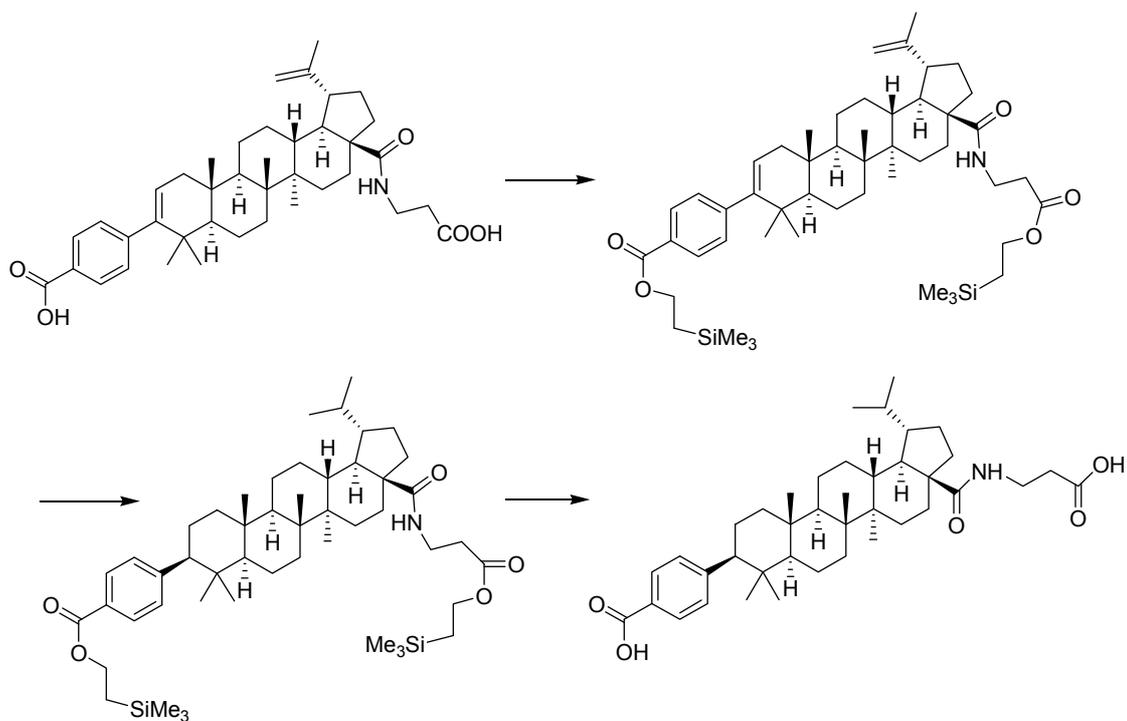
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)carbamoyl)-1-isopropenil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-2,6-difluorobenzoico.



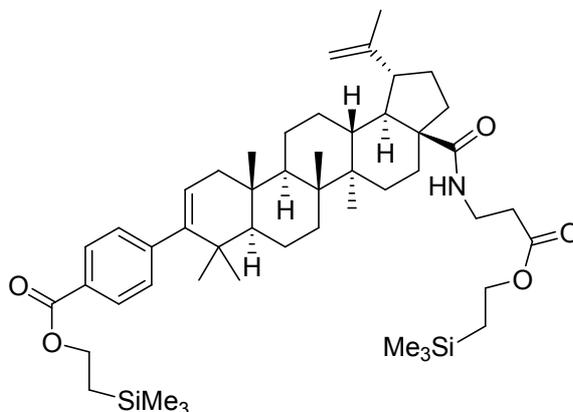
El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para el acoplamiento Suzuki con ácido 3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como ácido borónico, seguido por la formación e hidrólisis de amida C-28 con 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (13 mg, 31 %). CLEM: m/e 769,46 (M+H)⁺, 2,34 min (método 1). RMN ¹H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 6,87 (d, *J*=9,46 Hz, 2 H), 5,45 (d, *J*=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,85 (s a, 4 H), 3,57 (s a, 4 H), 3,50 - 3,33 (m, 2 H), 3,29 (dd, *J*=9,00, 4,12 Hz, 2 H), 3,15 (td, *J*=10,99, 4,27 Hz, 1 H), 2,60 (td, *J*=12,28, 3,20 Hz, 1 H), 2,29 - 2,12 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,04 - 1,09 (m, 21 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H).

Ejemplo 124

Preparación del ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-carboxietilcarbamoyl)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxo-3-(2-(trimetilsilil)etoxi)propilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo. Intermediario 41.



5

Una mezcla de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-carboxietilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (35 mg, 0,056 mmol) y N,N'-diisopropilcarbamimidato de (Z)-2-(trimetilsilil)etilo (27,2 mg, 0,111 mmol) se sometió a reflujo en THF (1 ml) durante 4 horas. Luego, la mezcla se colocó a temperatura ambiente durante 16 horas. TLC no mostró material de inicio y un nuevo producto menos polar $R_f=0,4$ en 10 % de AcOEt/Hex. El solvente se retiró *in vacuo*. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó en gel de sílice (0-10 % de AcOEt/Hex) para producir 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxo-3-(2-(trimetilsilil)etoxi)propilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo (43 mg, 0,049 mmol, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,93 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H), 6,24 (t, $J=6,02$ Hz, 1 H), 5,30 (d, $J=4,77$ Hz, 1 H), 4,76 (d, $J=1,51$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,49 - 4,37 (m, 2 H), 4,28 - 4,17 (m, 2 H), 3,65 - 3,52 (m, 1 H), 3,52 - 3,39 (m, 1 H), 3,15 (td, $J=10,85, 3,64$ Hz, 1 H), 2,63 - 2,43 (m, 3 H), 2,11 (dd, $J=17,19, 6,40$ Hz, 1 H), 2,02 - 1,90 (m, 2 H), 1,80 - 1,04 (m, 22 H), 1,70 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H), 0,10 (s, 9 H), 0,06 (s, 9 H).

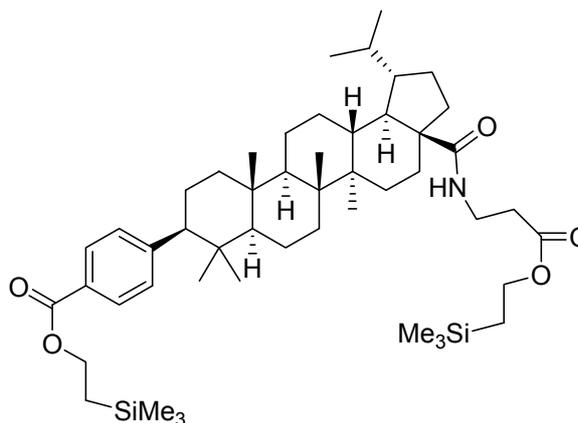
10

Preparación de 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxo-3-(2-(trimetilsilil)etoxi)propilcarbamoil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo. Intermediario 42.

15

20

25



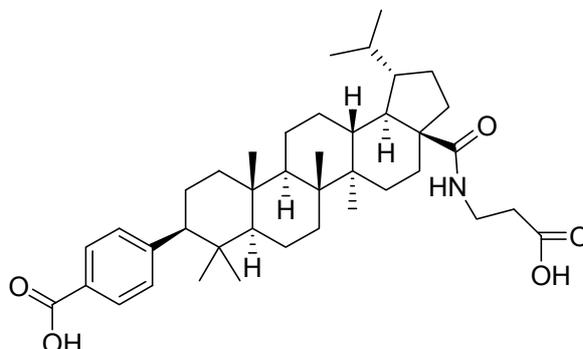
30

35

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxo-3-(2-(trimetilsilil)etoxi)propilcarbamoil)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo (15 mg, 0,018 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (2 ml, 1:1) y se trató con paladio (10 % en carbón, 1 mg, 9,40 μmol) y un globo con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se retiró *in vacuo*, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de una almohadilla fina de celite. El solvente se retiró *in vacuo*, y el producto crudo se purificó en gel de sílice para producir 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxo-3-(2-(trimetilsilil)etoxi)propilcarbamoil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il) de 2-(trimetilsilil)etilo (12 mg, 80 %) como un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7,92 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H), 6,22 (t, $J=6,15$ Hz, 1 H), 4,50 - 4,36 (m, 2 H), 4,24 - 4,16 (m, 2 H), 3,51 (td, $J=11,48,$

6,40 Hz, 2 H), 2,59 - 2,49 (m, 2 H), 2,40 (dd, $J=12,92, 2,89$ Hz, 2 H), 2,35 - 2,24 (m, 1 H), 2,18 - 2,04 (m, 1 H), 2,03 - 1,95 (m, 1 H), 1,89 - 0,91 (m, 26 H), 0,99 (s, 3 H), 0,96 (s, 6 H), 0,88 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H), 0,77 (d, $J=7,03$ Hz, 3 H), 0,76 (s, 3 H), 0,70 (s, 3 H), 0,09 (s, 9 H), 0,06 (s, 9 H).

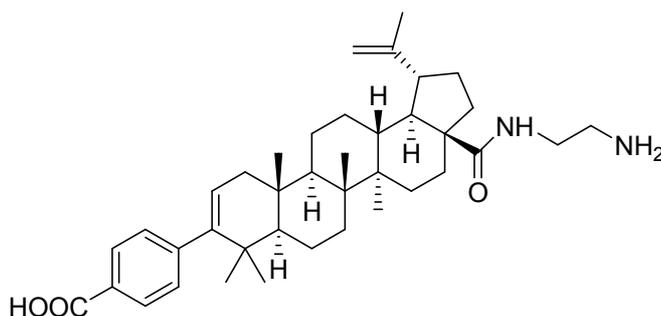
- 5 Preparación del ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-carboxietilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



- 10 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-(3-oxo-3-(2-(trimetilsilil)etoxi)propilcarbamoil)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de 2-(trimetilsilil)etilo (14 mg, 0,017 mmol) se disolvió en THF (volumen: 0,5 ml) y se trató con TBAF (0,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se retiró *in vacuo*, y el residuo se disolvió en DMF y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para producir el ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-carboxietilcarbamoil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (6 mg, 8,99 μmol , 53,6 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7,82 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), 7,56 (t, $J=5,52$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), 3,37 - 3,11 (m, 2 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 2,47 - 2,39 (m, 1 H), 2,39 - 2,31 (m, 2 H), 2,28 - 2,18 (m, 1 H), 2,18 - 2,08 (m, 2 H), 1,84 - 0,97 (m, 22 H), 0,94 (s, 6 H), 0,91 (s, 3 H), 0,83 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H), 0,74 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H), 0,72 (s, 3 H), 0,67 (s, 3 H).

- 20 Ejemplo 125

- 25 Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-aminoetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

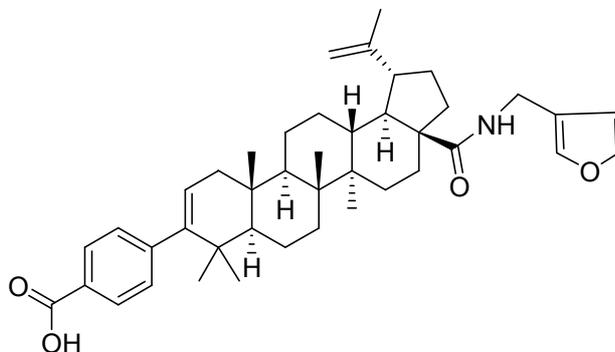


- 30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente para la formación e hidrólisis de amida C-28 con etan-1,2-diamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (40 mg, 63 %). CLEM: m/e 601,41 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2,18 min (método 1). RMN ^1H (500 MHz, *Ácido acético d4*) δ ppm 8,03 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 7,30 (d, $J=8,24$ Hz, 2 H), 5,47 - 5,29 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 3,80 - 3,54 (m, 2 H), 3,27 (td, $J=5,87, 2,29$ Hz, 2 H), 3,21 - 3,10 (m, 1 H), 2,70 - 2,51 (m, 1 H), 2,27 - 2,15 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 2,12 - 1,09 (m, 19 H), 1,08 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

35

Ejemplo 126

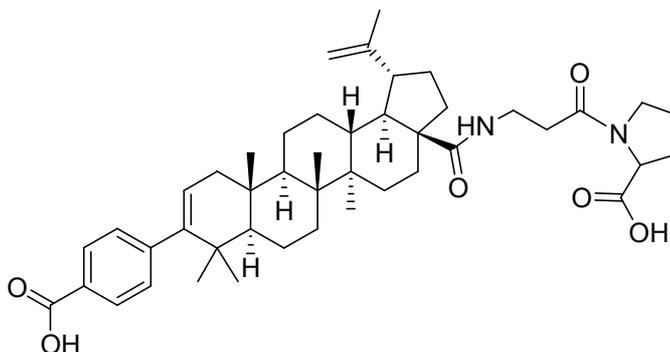
Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(furan-3-ilmetilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la formación e hidrólisis de amida C-28 con furan-3-ilmetanamina como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido de color tostado (38 mg, 67 %). CLEM: m/e 636,5 (M-H)⁻, 2,52 min. (método 4). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,98 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,37 - 7,39 (m, 2 H), 7,22 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,76 (t, J=5,65 Hz, 1 H), 5,29 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,75 (d, J=1,83 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,35 (dd, J=14,95, 5,80 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J=14,80, 5,34 Hz, 1 H), 3,17 (td, J=11,06, 4,43 Hz, 1 H), 2,49 - 2,56 (m, 1 H), 1,69 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,95 - 2,14 (m, 21 H), 0,93 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H).

Ejemplo 127

Preparación del ácido 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)pirrolidin-2-carboxílico.



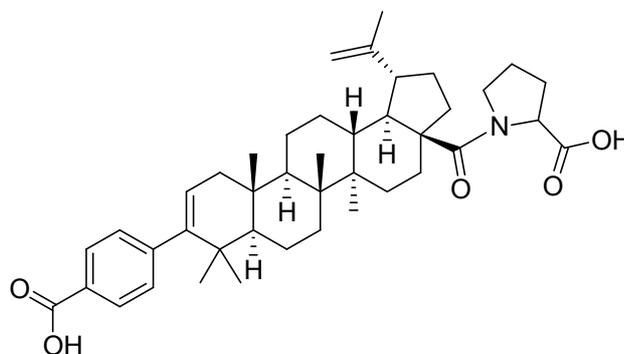
A una solución del ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoico (intermediario 8) (0,06 g, 0,093 mmol) en DCE (2 ml) se agregaron DIEA (0,049 ml, 0,280 mmol), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (0,045 g, 0,140 mmol) y pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,014 g, 0,112 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 horas, y luego se diluyó con 7 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. El agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-75 % de EtOAc en gradiente de hexanos. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron a presión reducida para producir 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (63 mg, 0,083 mmol, 90 % de rendimiento) como una espuma blanca. CLEM: m/e 753,5 (M-H)⁻, 3,09 min. (método 4).

A una solución de 1-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)pirrolidin-4-carboxilato de metilo (63 mg, 0,083 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó NaOH (1 N) (0,417 ml, 0,417 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 15 horas, luego se enfrió

a temperatura ambiente, se diluyó con 5 ml de HCl 1 N y se extrajo con diclorometano (4 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, el agente de secado se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash Biotage con 0-10 % de MeOH gradiente de DCM con 0,1 % de HOAc y luego mediante HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto previsto se combinaron y concentraron a presión reducida para producir el ácido 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxamido)propanoil)pirrolidin-2-carboxílico (27,3 mg, 0,038 mmol, 45,0 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 726,4 (M-H)⁻, 2,36 min. (método 4). RMN ¹H (500 MHz, acético) δ ppm 8,03 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 7,30 (d, J=8,24 Hz, 2 H), 5,37 (d, J=4,58 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,57 (dd, J=8,70, 3,51 Hz, 1 H), 3,52 - 3,75 (m, 4 H), 3,09 - 3,20 (m, J=18,43, 11,08, 11,08, 4,27 Hz, 1 H), 2,68 - 2,82 (m, 2 H), 2,58 (td, J=12,36, 3,05 Hz, 1 H), 1,73 (s, 3 H), 1,07 (s, 6 H), 1,05 (s, 3 H), 1,03 - 2,53 (m, 25 H), 1,01 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H).

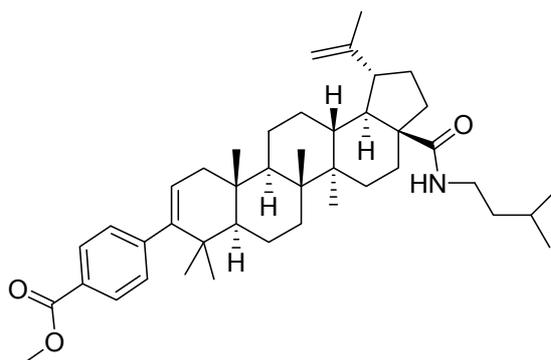
Ejemplo 128

Preparación del ácido 1-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico.



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el método descrito anteriormente para el procedimiento general para la formación e hidrólisis de amida C-28 con pirrolidin-2-carboxilato de metilo como la amina reactiva. El producto se aisló como un sólido blanco (19 mg, 23 %). CLEM: m/e 654,4 (M-H)⁻, 2,47 min. (método 4).

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo. Intermediario 43

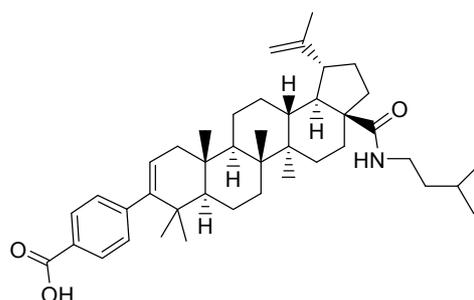


A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (358,0 mg, 0,625 mmol) en THF (10 ml) se agregaron *N,N*-diisopropilamina (0,327 ml, 1,875 mmol), isoamilamina (0,110 ml, 0,937 mmol) y HATU (356 mg, 0,937 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C. Luego de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1 N (5 ml), 5 % de NaHCO₃, salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y concentró para obtener un producto espumoso. El residuo se absorbió en 4 g de gel de sílice, se cargó en una columna de gel de sílice (cartucho de 40 g) y se eluyó con 0 % B a 50 % B para obtener 240 ml y luego con 50 % B (solvente: A = hexanos, B = 5:1 hex:EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (229 mg, 0,342 mmol, 54,8 % de rendimiento). CLEM: m/e 642,6 (M-H)⁺, 3,24 min (método 5); RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,9 (2 H, m, J=8,2 Hz), 7,2 (2 H, m, J=8,5 Hz), 5,6 (1 H, t, J=5,6 Hz), 5,3 (1 H, dd, J=6,3, 2,0 Hz), 4,8 (1 H, d, J=2,1 Hz), 4,6 - 4,6 (1 H, m), 3,9 (3 H, s), 3,3 - 3,4 (1

H, m), 3,2 - 3,3 (2 H, m), 2,5 - 2,6 (1 H, m), 2,1 (1 H, dd, $J=17,1, 6,4$ Hz), 2,0 - 2,1 (1 H, m), 1,9 - 2,0 (1 H, m), 1,8 (2 H, dd, $J=11,7, 7,5$ Hz), 1,7 (3 H, s), 1,6 - 1,7 (2 H, m), 1,6 (1 H, s), 1,6 (1 H, dd, $J=13,3, 2,6$ Hz), 1,4 - 1,5 (11 H, m), 1,2 - 1,3 (2 H, m), 1,1 (1 H, dd, $J=12,5, 4,6$ Hz), 1,0 (6 H, s), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 0,9 (3 H, s), 0,9 (6 H, d, $J=2,4$ Hz); ^{13}C NMR (CLOROFORMO- d) δ ppm 14,4, 15,6, 16,2, 19,3, 19,5, 20,7, 21,1, 22,2, 22,3, 25,5, 25,7, 29,2, 30,6, 33,4, 33,6, 36,0, 37,2, 37,7, 38,2, 38,5, 40,3, 41,5, 42,2, 46,5, 49,3, 49,9, 51,7, 52,6, 55,4, 65,6, 109,0, 123,9, 127,6, 128,2, 129,8, 145,9, 148,5, 150,8, 167,0, 175,6.

Ejemplo 129

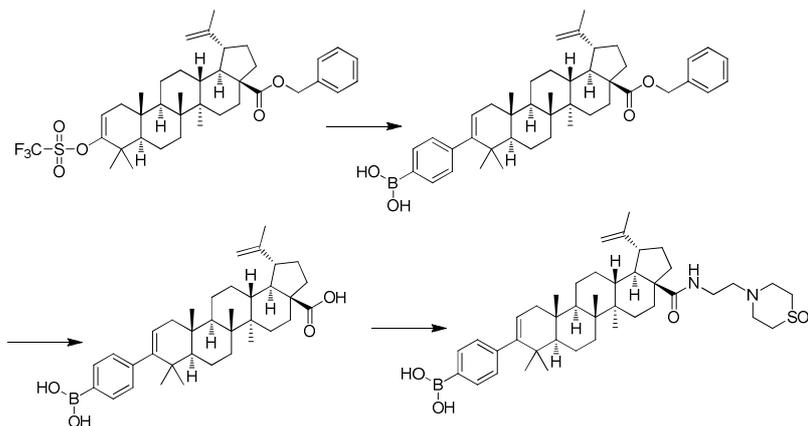
10 Preparación del ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



15 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta [a]crisen-9-il)benzoato de metilo (0,204 g, 0,318 mmol) en THF (5 ml) se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,040 g, 0,953 mmol) en H_2O (1,000 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de 15 horas, TLC mostró que había quedado una cantidad considerable de material de inicio, por lo cual la reacción se calentó a 75°C durante 3 horas. La reacción se trató con HCl 1 N (1 ml) y se concentró hasta que se secó. El material se absorbió en gel de sílice, se cargó en una columna de gel de sílice (cartucho de 12 g) y se eluyó con 0 % B a 100 % B para obtener 180 ml y se mantuvo a 100 % B para obtener 600 ml (solventes: A = 100 % DCM, B = 90:10 DCM :MeOH). Se obtuvo ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(isopentilcarbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (182 mg, 0,281 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. CLEM: m/e 628,6 (M-H) $^+$, 2,45 min (método 5); RMN ^1H (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,0 (2 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,3 (2 H, d, $J=8,5$ Hz), 5,6 (1 H, t, $J=5,6$ Hz), 5,3 (1 H, dd, $J=6,1, 1,8$ Hz), 4,8 (1 H, d, $J=2,1$ Hz), 4,6 - 4,6 (1 H, m), 3,3 - 3,4 (1 H, m), 3,2 - 3,3 (2 H, m), 2,5 - 2,6 (1 H, m), 2,1 (1 H, dd, $J=17,4, 6,4$ Hz), 1,9 - 2,1 (2 H, m), 1,7 - 1,8 (2 H, m), 1,7 (3 H, s), 1,6 - 1,7 (3 H, m), 1,3 - 1,6 (11 H, m), 1,2 - 1,3 (2 H, m), 1,0 (6 H, s), 1,0 (3 H, s), 1,0 (6 H, s), 0,9 - 1,0 (6 H, m) ^{13}C NMR (CLOROFORMO- d) δ ppm 14,4, 15,6, 16,2, 19,3, 19,5, 20,8, 21,1, 22,2, 22,3, 25,5, 25,7, 29,2, 30,7, 33,4, 33,6, 36,0, 37,2, 37,7, 38,2, 38,5, 40,4, 41,5, 42,2, 46,5, 49,3, 49,9, 52,6, 55,4, 77,3, 109,0, 124,0, 126,7, 128,9, 129,9, 145,9, 149,4, 150,8, 171,1, 175,7.

Ejemplo 130

Preparación del ácido (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dioxidotiormololino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)borónico, TFA.



Etapa 1: A una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,0 g, 4,43 mmol) en THF (100 ml) se agregaron ácido 1,4-bencendiborónico (1,469 g, 8,86 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0,259 g, 0,222 mmol). La mezcla amarilla resultante se purgó con N₂. Luego, se agregó una solución de carbonato de sodio (2,82 g, 26,6 mmol) en H₂O (25,00 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C. Luego de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se filtró a través de la almohadilla de celite, se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido marrón claro. El material crudo se absorbió en gel de sílice (20 g), se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 3:1 de hexanos:EtOAc para producir ácido (4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((benciloxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)borónico (983 mg, 34,2 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, *COLORFORMO-d*) δ 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 4H), 7,38 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 5,37 - 5,34 (m, 1H), 5,17 (t, *J*=1,0 Hz, 2H), 4,77 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,08 (td, *J*=10,8, 4,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,25 (m, 1H), 2,15 (dd, *J*=17,1, 6,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,69 (d, *J*=3,7 Hz, 1H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 10H), 1,37 - 1,23 (m, 3H), 1,19 (d, *J*=13,1 Hz, 1H), 1,07 (dd, *J*=13,1, 4,3 Hz, 1H), 1,02 (s, 6H), 0,99 (s a, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,96 - 0,93 (m, 1H), 0,87 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, *COLORFORMO-d*) δ 175,8, 150,6, 148,41 - 148,39 (m, 1C), 148,3, 146,8, 136,5, 134,6, 129,7, 128,5, 128,2, 128,1, 123,7, 109,6, 65,7, 56,6, 52,9, 49,6, 49,4, 46,9, 42,4, 41,8, 40,5, 38,4, 37,5, 37,0, 36,3, 33,6, 32,1, 30,6, 29,6, 29,5, 25,7, 21,3, 21,1, 19,8, 19,4, 16,5, 15,6, 14,7.

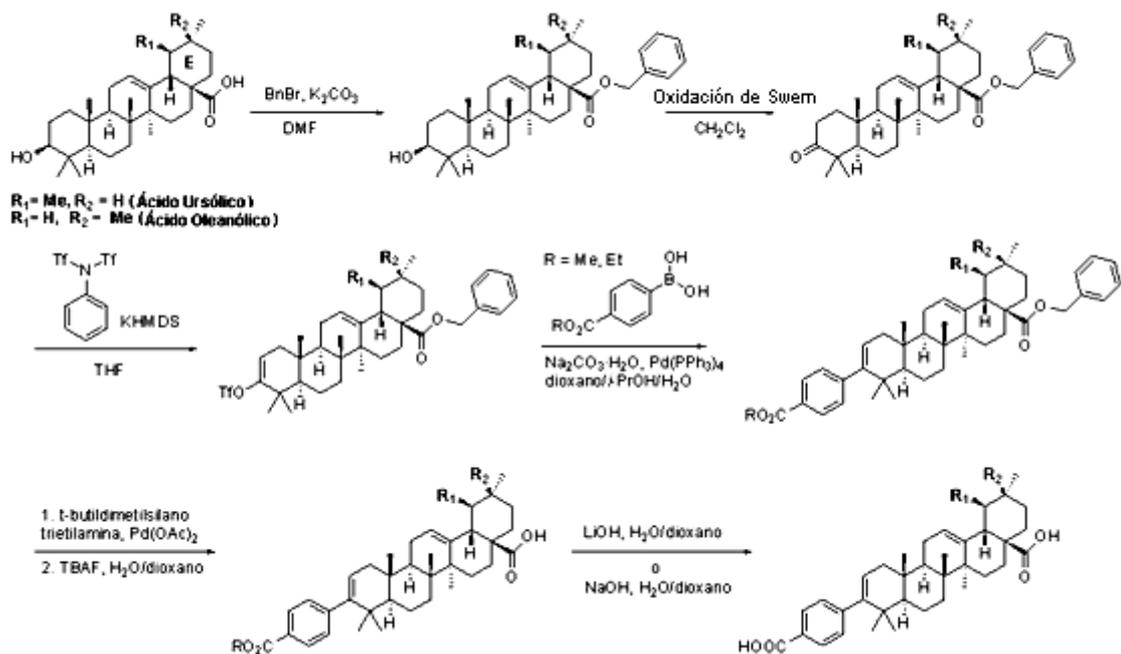
Etapa 2: Una solución a -78 °C de ácido (4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((benciloxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)borónico (0,200 g, 0,308 mmol) en DCM (3 ml) se purgó con N₂(g). Se agregó por goteo tribromuro de boro (solución 1 M en DCM) (1,079 ml, 1,079 mmol). La mezcla de reacción amarilla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. El baño frío se retiró y se agregó H₂O (5 ml) para inactivar la reacción. La pasta blanca resultante se filtró y se lavó con H₂O. El material crudo se disolvió en THF, se cargó DCM en una columna de gel de sílice y se eluyó con 1:1 de hexanos:EtOAc para producir 93 mg de material crudo que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para producir el ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-boronofenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (45,2 mg, 24,15 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, *DMSO-d₆*) δ 12,09 (s a, 1H), 7,97 (s a, 2H), 7,68 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 5,18 (d, *J*=4,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,12 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 2,05 (dd, *J*=17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,80 (d, *J*=7,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (t, *J*=11,3 Hz, 1H), 1,50 (s a, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 8H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 3H), 1,02 - 0,98 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 6H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 3: A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-boronofenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (104 mg, 0,186 mmol) en THF (3 ml) se agregaron *N,N*-diisopropiletamina (0,162 ml, 0,931 mmol), 1,1-dióxido de 4-(2-aminoetil)tiomorfolina (46,5 mg, 0,261 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (106 mg, 0,279 mmol). La mezcla cremosa resultante se agitó a temperatura ambiente. Luego de dos semanas, la reacción se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa para producir ácido (4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-dióxidotiomorfolino)etil)carbamoil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)borónico, TFA (33 mg, 19,15 %). RMN ¹H (500 MHz, *DMSO-d₆*) δ 7,74 (s a, 1H), 7,68 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 7,04 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 5,18 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,55 (s a, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 3,39 - 3,23 (m, 9H), 3,02 (td, *J*=10,5, 4,4 Hz, 1H), 2,88 (s a, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,76 (dt, *J*=6,8, 3,2 Hz, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,52 - 1,43 (m, 3H), 1,42 - 1,33 (m, 6H), 1,33 - 1,15 (m, 5H), 1,09 (d, *J*=12,8 Hz, 1H), 1,04 (s, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,87 (s a, 3H), 0,86 (s a, 3H).

Preparación de los compuestos de la fórmula III.

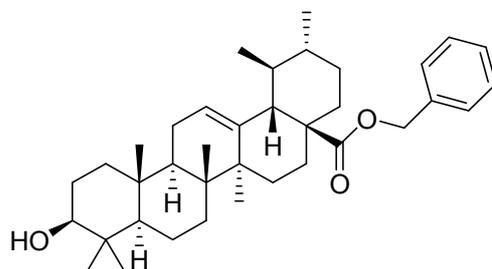
Como se indicó anteriormente, los compuestos de la fórmula III se pueden preparar como se describió para los compuestos de las fórmulas I y II, mediante el uso de ácido ursólico, ácido oleanólico y ácido morónico como material de inicio, en lugar de ácido betulínico, para producir los correspondientes productos finales modificados en el anillo E. El siguiente esquema es una versión más específica del esquema 7 para la preparación de los compuestos de la fórmula III indicados anteriormente.

60



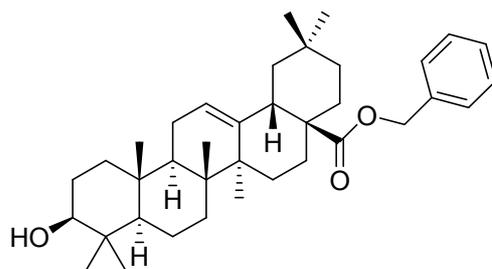
Preparación de los intermediarios A1 y B1.

- 5 10-hidroxi-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario A1.



- 10 Mediante el uso de ácido ursólico como material de inicio, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del intermediario 1, (sólido blanco, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,79 (s, 3 H), 0,86 (d, J=6,53 Hz, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,93 - 0,96 (m, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,23 - 1,42 (m, 7 H), 1,42 - 1,53 (m, 4 H), 1,59 - 1,92 (m, 10 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 2,23 - 2,31 (m, 1 H), 3,22 (dt, J=11,04, 5,52 Hz, 1 H), 4,96 - 5,14 (m, 2 H), 5,25 (t, J=3,64 Hz, 1 H), 7,35 (s, 5 H).

- 15 10-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario B1.

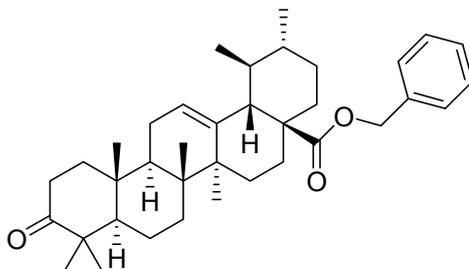


- 20 El compuesto del título se obtuvo mediante el procedimiento descrito anteriormente para el intermediario 1 con ácido oleanólico como material de inicio (sólido blanco, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,62 (s, 3 H), 0,70 - 0,74 (m, 1 H), 0,78 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,02 - 1,08 (m, 1 H), 1,13

(s, 3 H), 1,16 - 1,30 (m, 4 H), 1,30 - 1,37 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,53 (m, 1 H), 1,60 - 1,63 (m, 2 H), 1,64 - 1,66 (m, 1 H), 1,67 - 1,71 (m, 1 H), 1,71 - 1,77 (m, 1 H), 1,86 (dd, $J=8,78, 3,51$ Hz, 2 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 5,01 - 5,16 (m, 2 H), 5,30 (t, $J=3,51$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 5 H).

5 Preparación de intermediarios A2 y B2. Oxidación Swern.

1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario A2.



10

15

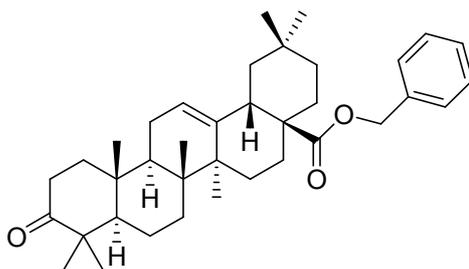
20

25

A una solución de cloruro de oxalilo (2,57 ml, 5,14 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a -78°C en nitrógeno, se agregó por goteo una solución de DMSO (0,46 ml, 6,4 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se dejó calentar a -50°C . A esto se agregó una solución de 10-hidroxi-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-bencilo (intermediario A1) (2,34 gm, 4,28 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) para formar una suspensión de color blanco lechoso. La mezcla se agitó durante otros 15 minutos a -50°C luego de la adición; a continuación se trató con trietilamina (1,79 ml, 12,84 mmol), y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró *in vacuo* para producir un jarabe. Este material crudo se dividió en una columna de gel de sílice, se eluyó con 9:1 de solvente hexanos:acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido pálido (2,22 g, 95 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,69 (s, 3 H), 0,87 (d, $J=6,53$ Hz, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,09 (s, 6 H), 1,26 - 1,40 (m, 4 H), 1,40 - 1,54 (m, 5 H), 1,59 (d, $J=9,03$ Hz, 2 H), 1,70 (s, 2 H), 1,93 (dd, $J=9,54, 3,26$ Hz, 4 H), 1,97 - 2,08 (m, 2 H), 2,29 (d, $J=11,04$ Hz, 1 H), 2,38 (ddd, $J=15,94, 6,90, 3,76$ Hz, 1 H), 2,49 - 2,61 (m, 1 H), 4,97 - 5,03 (m, 1 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 5,27 (t, $J=3,51$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 5 H).

30

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario B2.



35

El compuesto del título se obtuvo mediante oxidación Swern del modo descrito anteriormente con el intermediario A1 como material de inicio (sólido pálido, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,66 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H),

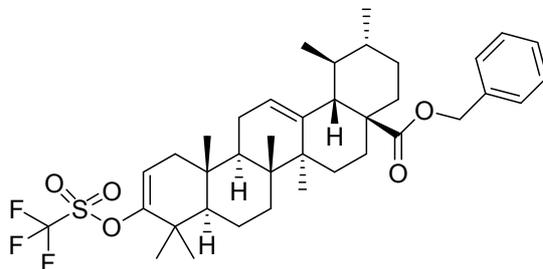
40

1,03 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,17 - 1,24 (m, 2 H), 1,25 - 1,50 (m, 8 H), 1,57 - 1,78 (m, 6 H), 1,84 - 1,94 (m, 3 H), 1,95 - 2,05 (m, 1 H), 2,37 (ddd, $J=15,81, 6,78, 3,76$ Hz, 1 H), 2,50 - 2,60 (m, 1 H), 2,93 (dd, $J=13,93, 3,89$ Hz, 1 H), 5,04 - 5,09 (m, 1 H), 5,09 - 5,14 (m, 1 H), 5,32 (t, $J=3,64$ Hz, 1 H), 7,35 - 7,37 (m, 5 H).

Preparación de intermediarios A3 y B3.

1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a, 12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario A3.

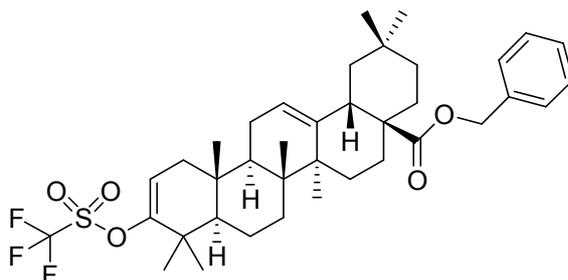
5



El compuesto del título se preparó con el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del intermediario 3 mediante el uso del intermediario A2 cetona como material de inicio (45 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,67 (s, 3 H), 0,87 (d, *J*=6,53 Hz, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,17 - 1,21 (m, 1 H), 1,21 - 1,47 (m, 5 H), 1,50 (dd, *J*=13,05, 3,26 Hz, 2 H), 1,56 (s, 3 H), 1,58 - 1,78 (m, 3 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,15 (dd, *J*=17,07, 6,78 Hz, 1 H), 2,30 (d, *J*=11,54 Hz, 1 H), 4,97 - 5,02 (m, 1 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 5,27 (t, *J*=3,51 Hz, 1 H), 5,59 (dd, *J*=6,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,35 (s, 5 H); RMN ¹⁹F (376,46 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -74,83.

15

2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS, 6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario B3.



20

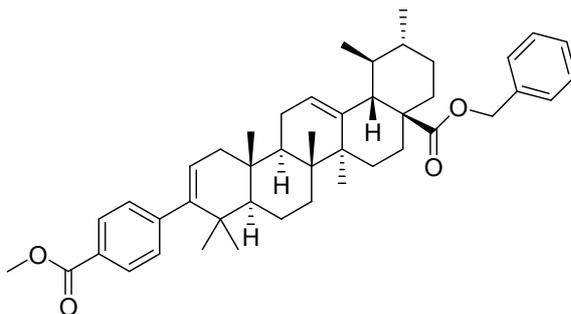
El compuesto del título se preparó con el procedimiento descrito anteriormente para la preparación del intermediario 3 mediante el uso del intermediario B2 cetona como material de inicio (29 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,65 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,05 - 1,12 (m, 1 H), 1,14 (s, 6 H), 1,16 - 1,28 (m, 3 H), 1,28 - 1,42 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,65 (m, 2 H), 1,68 (d, *J*=14,56 Hz, 2 H), 1,73 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 1,78 - 1,84 (m, 2 H), 1,86 (dd, *J*=5,90, 4,14 Hz, 1 H), 1,90 - 1,97 (m, 1 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 2,12 (dd, *J*=17,07, 6,78 Hz, 1 H), 2,93 (dd, *J*=13,93, 4,14 Hz, 1 H), 5,03 - 5,14 (m, 3 H), 5,33 (t, *J*=3,51 Hz, 1 H), 5,58 (dd, *J*=6,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 5 H); RMN ¹⁹F (376,46 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm -74,84.

25

Preparación de intermediarios A4 y B4.

30

10-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario A4.

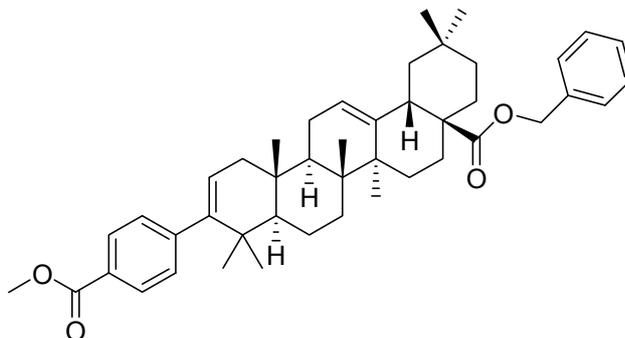


35

El compuesto del título se preparó del intermediario A3 de triflato mediante el procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito previamente para la preparación del intermediario 4 (68 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm

0,73 (s, 3 H), 0,88 (d, $J=6,53$ Hz, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 9 H), 1,06 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,14 - 1,19 (m, 1 H), 1,25 (d, $J=12,30$ Hz, 2 H), 1,31 - 1,45 (m, 4 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,62 (m, 1 H), 1,65 (dd, $J=13,05, 4,02$ Hz, 1 H), 1,68 - 1,79 (m, 3 H), 1,80 - 1,87 (m, 1 H), 1,91 - 1,98 (m, 2 H), 2,02 (dd, $J=12,92, 4,64$ Hz, 1 H), 2,10 (dd, $J=17,07, 6,27$ Hz, 1 H), 2,31 (d, $J=11,04$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,98 - 5,03 (m, 1 H), 5,11 - 5,15 (m, 1 H), 5,29 - 5,34 (m, 2 H), 7,21 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 5 H), 7,94 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H).

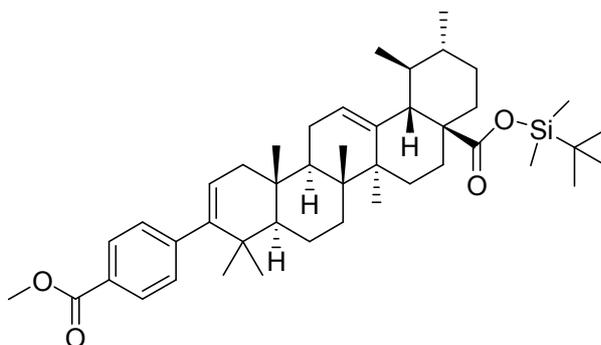
10-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-bencilo. Intermediario B4.



El compuesto del título se preparó del intermediario B3 de triflato mediante el procedimiento de acoplamiento de Suzuki descrito previamente para la preparación del intermediario 4 (65 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,70 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 1,04 (s, 3 H), 1,08 - 1,15 (m, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 1,19 - 1,25 (m, 2 H), 1,27 (s a, 2 H), 1,30 - 1,38 (m, 2 H), 1,40 (dd, $J=8,03, 3,51$ Hz, 1 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 - 1,68 (m, 3 H), 1,68 - 1,78 (m, 3 H), 1,90 (dd, $J=6,15, 3,89$ Hz, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 (dd, $J=17,07, 6,27$ Hz, 1 H), 2,95 (dd, $J=13,80, 4,02$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,04 - 5,15 (m, 2 H), 5,31 (dd, $J=6,15, 1,88$ Hz, 1 H), 5,36 (t, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=8,53$ Hz, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 5 H), 7,94 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H).

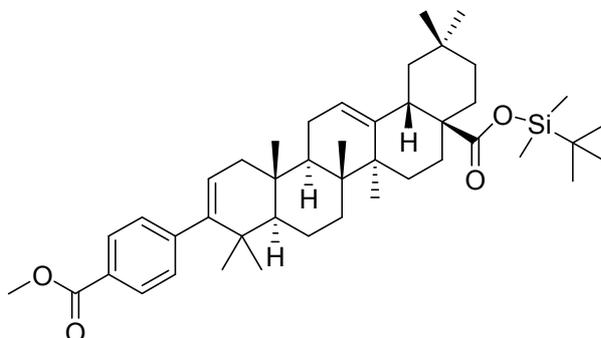
Preparación de intermediarios A5 y B5.

10-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-*tert*-butildimetilsililo. Intermediario A5.



La hidrozilación catalizada por paladio de los intermediarios A4 de ésteres de bencilo como se describió en la preparación del intermediario 5 produjo el compuesto del título (57 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,24 (s, 3 H), 0,25 (s, 3 H), 0,87 - 0,90 (m, 6 H), 0,93 - 0,98 (m, 18 H), 1,09 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,16 - 1,51 (m, 6 H), 1,52 - 1,59 (m, 7 H), 1,59 - 1,88 (m, 4 H), 1,88 - 2,07 (m, 3 H), 2,11 (dd, $J=17,07, 6,27$ Hz, 1 H), 2,22 (d, $J=10,29$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,30 - 5,34 (m, 2 H), 7,22 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), 7,94 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H);

10-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-*tert*-butildimetilsililo. Intermediario 17 B5.



5

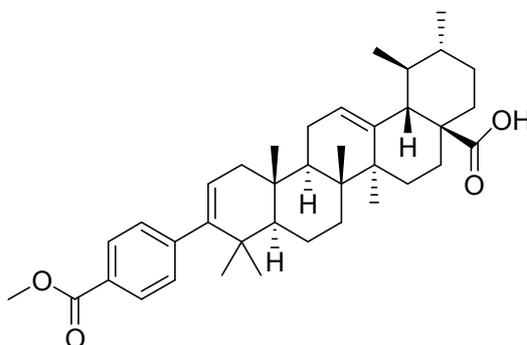
La hidrozilación catalizada por paladio del intermediario B4 de ésteres de bencilo como se describió en la preparación del intermediario 5 produjo el compuesto del título (54 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,25 (s, 3 H), 0,26 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 18 H), 1,07 (s, 3 H), 1,12 - 1,17 (m, 2 H), 1,18 (s, 4 H), 1,21 - 1,30 (m, 3 H), 1,30 - 1,53 (m, 5 H), 1,62 - 1,80 (m, 5 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,95 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 (dd, *J*=17,07, 6,27 Hz, 1 H), 2,88 (dd, *J*=13,93, 4,64 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,31 (dd, *J*=6,27, 1,76 Hz, 1 H), 5,35 (t, *J*=3,51 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H), 7,94 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H).

10

Preparación de intermediarios A6 y B6.

15

Ácido (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-10-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxílico. Intermediario A6.



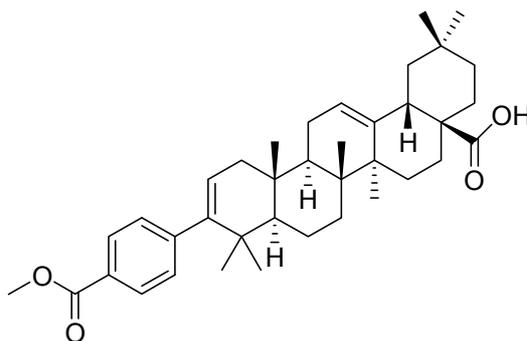
20

El compuesto del título se preparó con el procedimiento descrito para la preparación del intermediario 6 mediante el uso del intermediario A5 como material de inicio (98 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 0,89 (d, *J*=6,53 Hz, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,03 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H), 1,08 - 1,11 (m, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,19 (s, 2 H), 1,22 - 1,82 (m, 10 H), 1,84 - 2,06 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,23 (d, *J*=11,04 Hz, 1 H), 3,32 - 3,51 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,32 (dd, *J*=5,90, 1,63 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,94 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H).

25

Ácido (4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-10-(4-(metoxicarbonil)fenil)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxílico. Intermediario B6.

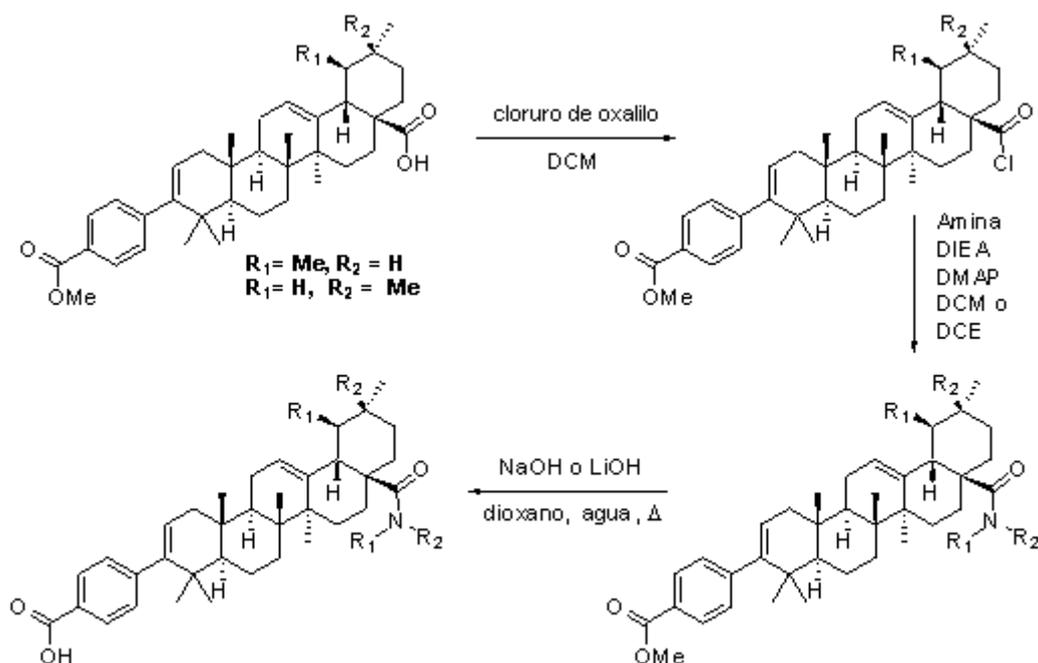
30



El compuesto del título se preparó con el procedimiento descrito para la preparación del intermediario 6 mediante el uso del intermediario B5 como material de inicio (95 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,85 (s, 3 H), 0,91 - 0,97 (m, 12 H), 1,03 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,12 - 1,16 (m, 1 H), 1,18 (s, 3 H), 1,21 (d, *J*=4,52 Hz, 2 H), 1,26 (s a, 2 H), 1,28 (s a, 1 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,53 - 1,61 (m, 2 H), 1,63 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 1,71 (d, *J*=6,02 Hz, 1 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 2,01 (dd, *J*=7,91, 3,64 Hz, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,87 (dd, *J*=13,68, 3,89 Hz, 1 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,31 (dd, *J*=6,15, 1,63 Hz, 1 H), 5,36 (t, *J*=3,39 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,94 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H).

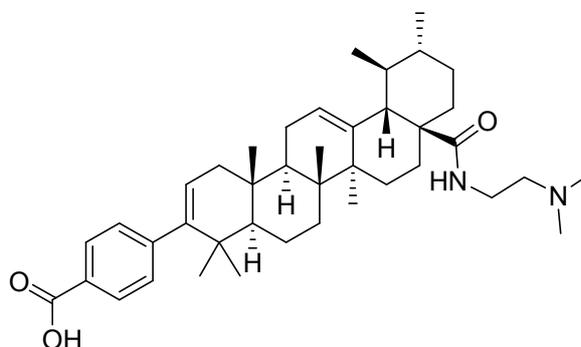
Preparación de los Ejemplos A1-2 y B1-2.

Los Ejemplos A1-2 y B1-2 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito previamente para la formación de amida C-28, mediante el uso de cualquiera de los intermediarios A6 y B6 como materiales de inicio, seguido del procedimiento general para la hidrólisis del ácido benzoico con NaOH.



Ejemplo A1

Preparación del ácido 4-((4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aS,14aR,14bS)-8a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-3-il)benzoico.

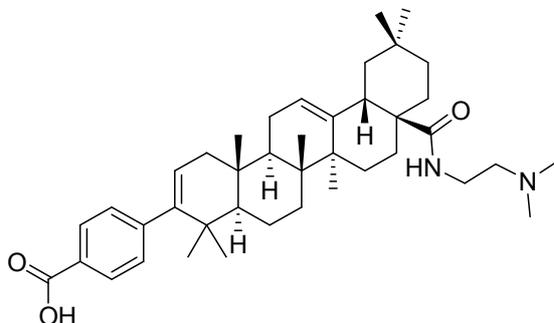


El compuesto del título se preparó del modo descrito anteriormente con el intermediario A6 como material de inicio y N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. RMN ¹H (400 MHz, *Metanol-d4*) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,53 Hz, 3 H), 0,96 - 1,01 (m, 10 H), 1,13 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,32 (dd, *J*=11,42, 1,88 Hz, 1 H), 1,35 - 1,47 (m, 2 H), 1,47 - 1,66 (m, 6 H), 1,66 - 1,75 (m, 3 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 1,94 - 2,09 (m, 2 H), 2,09 - 2,25 (m, 3 H), 2,94 (s, 6 H), 3,17 - 3,24 (m, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 1 H), 3,50 - 3,65 (m, 1 H), 5,33 (dd, *J*=6,27, 1,76 Hz, 1 H), 5,40 (t, *J*=3,39 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H), 7,72 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=8,53 Hz, 2 H).

Ejemplo B1

Preparación del ácido 4-((4aR,6aR,6bS,8aS,12aS,14aR,14bS)-8a-(2-(dimetilamino)etilcarbamoil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidropicen-3-il)benzoico.

5



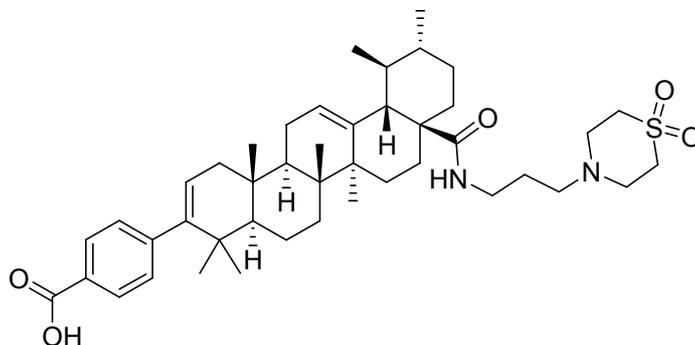
El compuesto del título se preparó del modo descrito anteriormente con el intermediario B6 como material de inicio y N1,N1-dimetiletan-1,2-diamina como la amina reactiva. RMN ^1H (400 MHz, *Metanol-d*₄) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,97 (s a, 3 H), 0,98 (s, 6 H), 1,12 (s, 4 H), 1,23 (s, 4 H), 1,33 (d, $J=11,04$ Hz, 1 H), 1,36 - 1,49 (m, 2 H), 1,49 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 4 H), 1,68 (d, $J=4,02$ Hz, 1 H), 1,70 - 1,78 (m, 2 H), 1,78 - 1,90 (m, 2 H), 1,90 - 2,27 (m, 4 H), 2,84 (dd, $J=13,30, 3,51$ Hz, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 3,22 (t, $J=6,27$ Hz, 2 H), 3,39 - 3,66 (m, 2 H), 5,33 (dd, $J=6,15, 1,63$ Hz, 1 H), 5,41 (t, $J=3,39$ Hz, 1 H), 7,24 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H), 7,81 (t, $J=5,40$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H).

10

15 Ejemplo A2

Preparación del ácido 4-((4aR,6aR,6bS,8aS,11R,12S,12aS,14aR,14bS)-8a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)carbamoil)-4,4,6a,6b,11,12,14b-heptametil-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-3-picenil)benzoico.

20



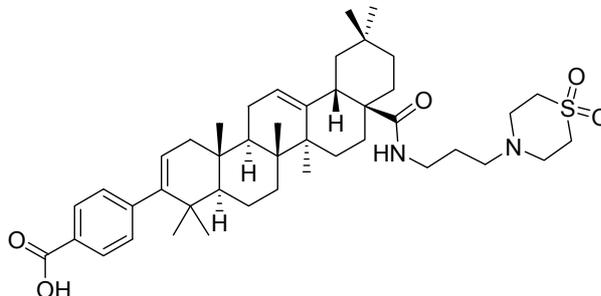
El compuesto del título se preparó del modo descrito anteriormente con el intermediario A6 como material de inicio y 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. RMN ^1H (400 MHz, *Metanol-d*₄) δ ppm 0,87 - 0,90 (m, 3 H), 0,95 (d, $J=5,02$ Hz, 3 H), 0,97 - 1,01 (m, 6 H), 1,11 - 1,15 (m, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,27 - 1,47 (m, 4 H), 1,47 - 1,86 (m, 10 H), 1,86 - 1,97 (m, 3 H), 1,97 - 2,24 (m, 5 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 3,00 - 3,16 (m, 2 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 3,48 (d, $J=5,02$ Hz, 4 H), 3,64 (d, $J=2,01$ Hz, 4 H), 5,33 (d, $J=4,27$ Hz, 1 H), 5,37 - 5,50 (m, 1 H), 7,24 (d, $J=8,03$ Hz, 2 H), 7,93 (d, $J=8,28$ Hz, 2 H).

25

30

Ejemplo B2

Preparación del ácido 4-((4aR,6aR,6bS,8aS,12aS,14aR,14bS)-8a-((3-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)propil)carbamoil)-4,4,6a,6b,11,11,14b-heptametil-1,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,14,14a,14b-octadecahidro-3-picenil)benzoico.



El compuesto del título se preparó del modo descrito anteriormente con el intermediario B6 como material de inicio y 1,1-dióxido de 4-(3-aminopropil)tiomorfolina como la amina reactiva. RMN ¹H (400 MHz, *Metanol-d*₄) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 1,12 (s, 3 H), 1,15 - 1,22 (m, 2 H), 1,23 (s, 4 H), 1,32 (d, J=11,04 Hz, 1 H), 1,36 - 1,36 (m, 1 H), 1,36 - 1,52 (m, 3 H), 1,52 - 1,70 (m, 7 H), 1,70 - 1,86 (m, 3 H), 1,86 - 2,20 (m, 7 H), 2,84 (dd, J=12,92, 3,14 Hz, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 1 H), 3,48 (d, J=4,27 Hz, 4 H), 3,64 (s a, 4 H), 5,33 (dd, J=6,15, 1,63 Hz, 1 H), 5,43 (t, J=3,39 Hz, 1 H), 7,24 (d, J=8,28 Hz, 2 H), 7,93 (d, J=8,28 Hz, 2 H).

Datos biológicos para los ejemplos

- “μM” significa micromolar;
- “ml” significa mililitro;
- “μl” significa microlitro;
- “mg” significa miligramo;
- “μg” significa microgramo;

Los materiales y procedimientos experimentales que se usan para obtener los resultados informados en las Tablas 1-2 se describen a continuación.

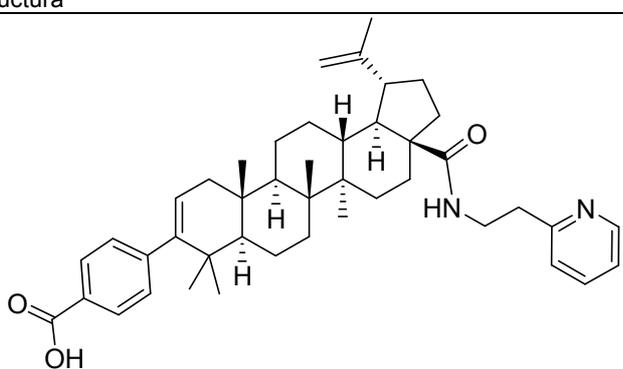
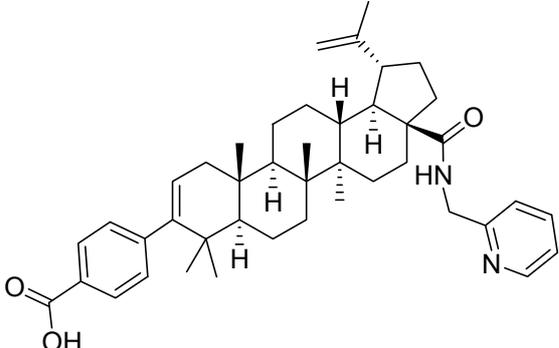
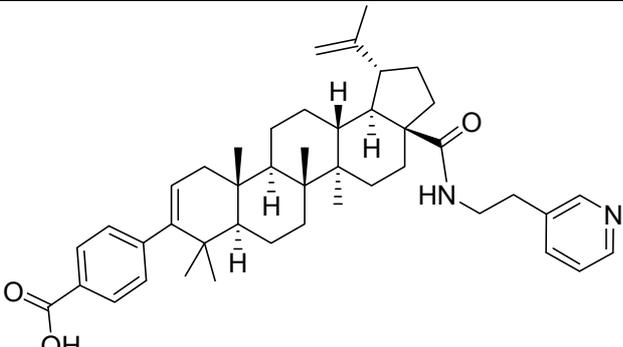
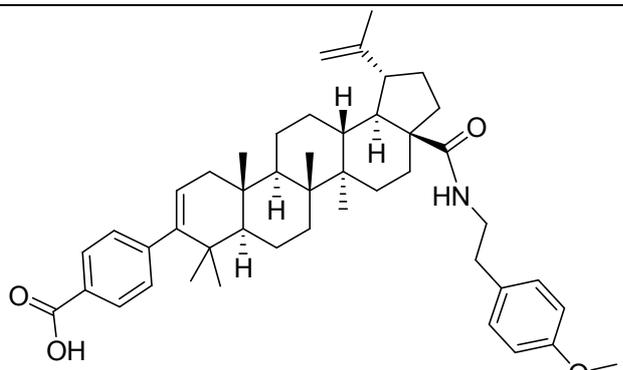
Ensayo de cultivo de células con VIH - se obtuvieron células MT-2 y 293T del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Las células MT-2 se propagaron en un medio RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor, 100 μg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomina. Las células 293T se propagaron en un medio DMEM suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor (FBS), 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μg/ml de estreptomina. El clon de ADN proviral de NL₄₋₃ se obtuvo de NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Como virus de referencia se usó un virus NL₄₋₃ recombinante, en el cual una sección del gen nef de NL₄₋₃ se reemplazó con el gen luciferasa *Renilla*. Asimismo, el Gag P373 residual se convirtió en P373S. En síntesis, el virus recombinante se preparó mediante transfección del clon proviral alterado de NL₄₋₃. Se realizaron transfecciones en células 293T con LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El virus se tituló en células MT-2 mediante el uso de actividad de la enzima luciferasa como marcador. La luciferasa se cuantificó con el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI), con modificaciones al protocolo del fabricante. La solución de lisis pasiva diluida se mezcló previamente con el reactivo del ensayo de luciferasa resuspendido y el sustrato de Stop & Glo resuspendido (relación 2:1:1). Se agregaron cincuenta (50) μl de la mezcla a cada cavidad aspirada en placas de ensayo, y se midió la actividad de luciferasa inmediatamente en Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Las actividades antivirales de los inhibidores con respecto al virus recombinante se cuantificaron mediante la medición de la actividad de luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con recombinantes NLRLuc en presencia de diluciones en serie del inhibidor. Los datos EC₅₀ de los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es clave para los datos de la Tabla 2.

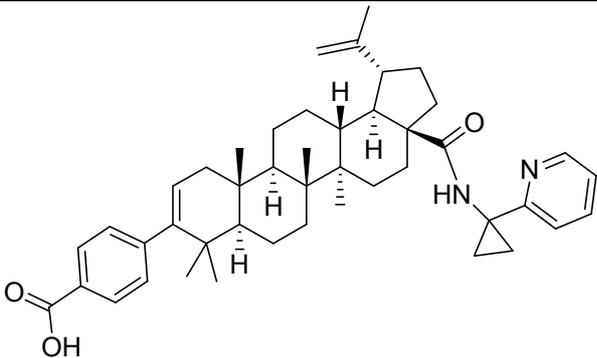
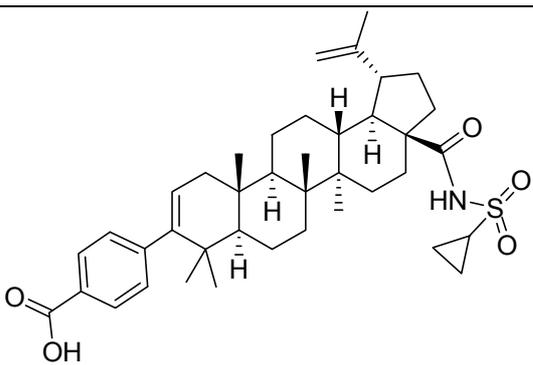
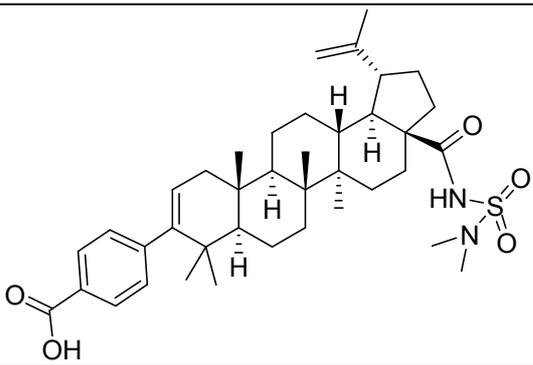
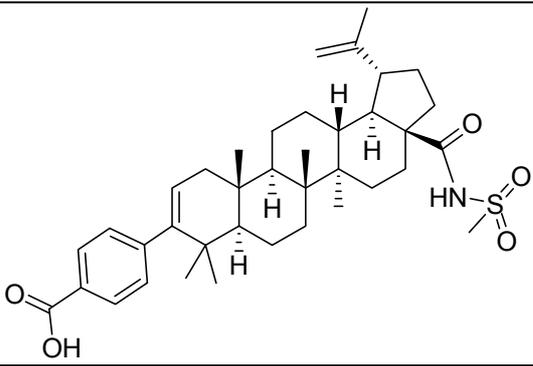
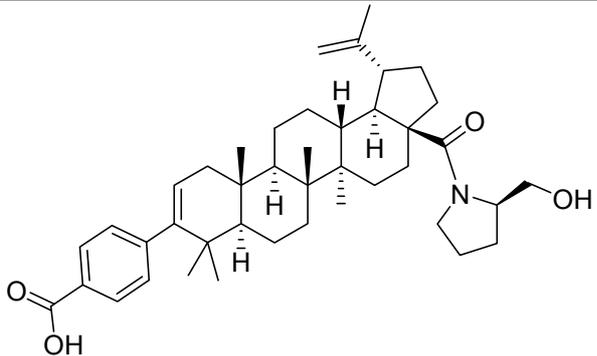
Resultados

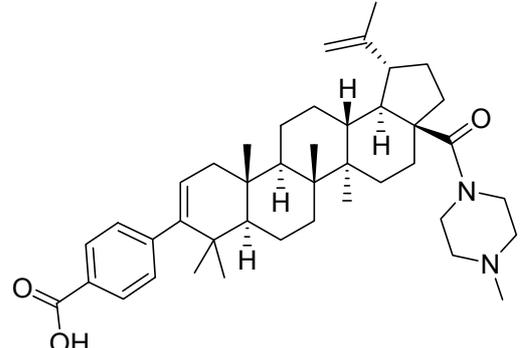
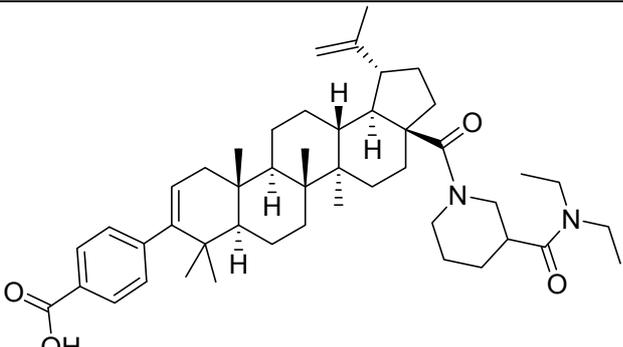
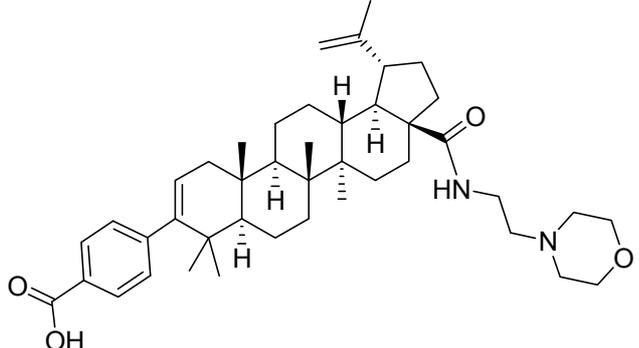
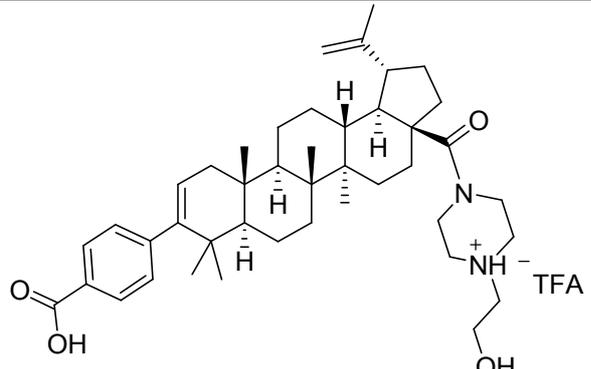
Tabla 1. Datos biológicos clave para EC₅₀

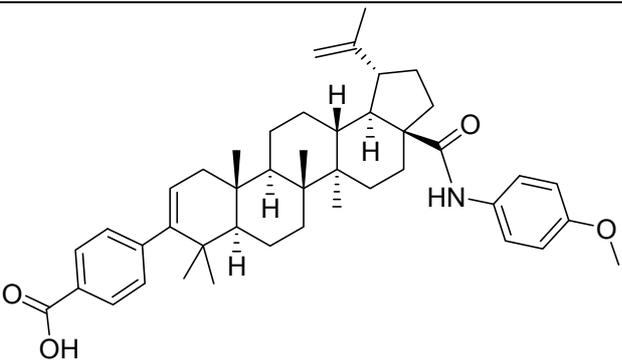
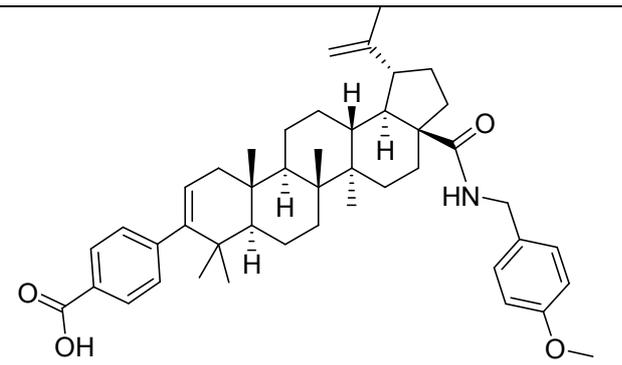
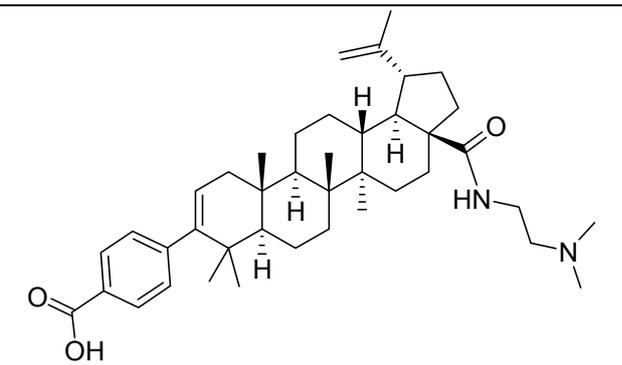
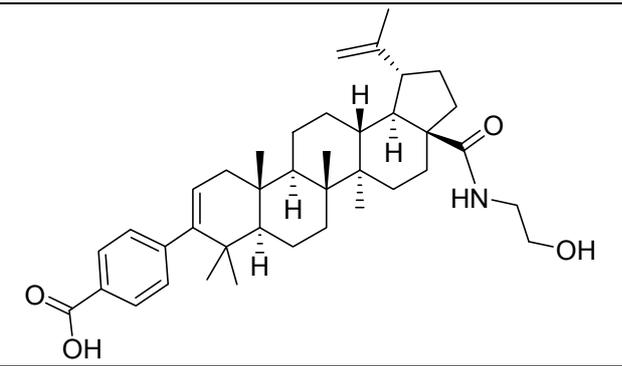
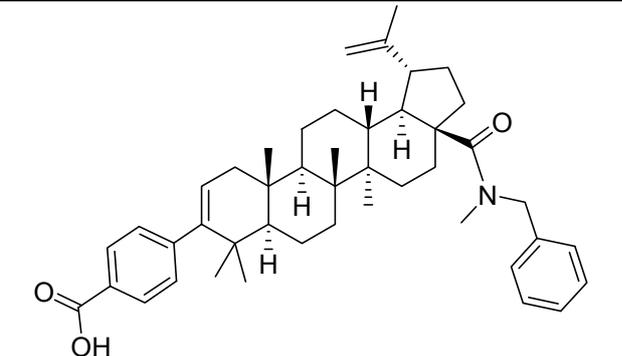
Compuestos con EC ₅₀ >0,1 μM	Compuestos con EC ₅₀ < 0,1 μM
Gupo “B”	Gupo “A”

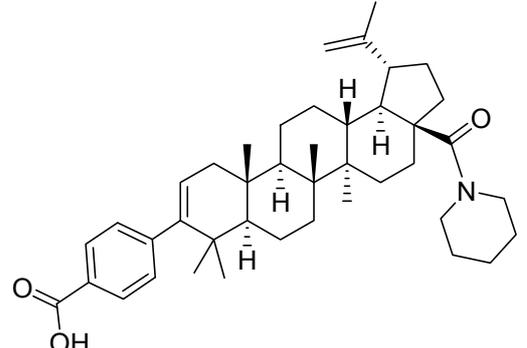
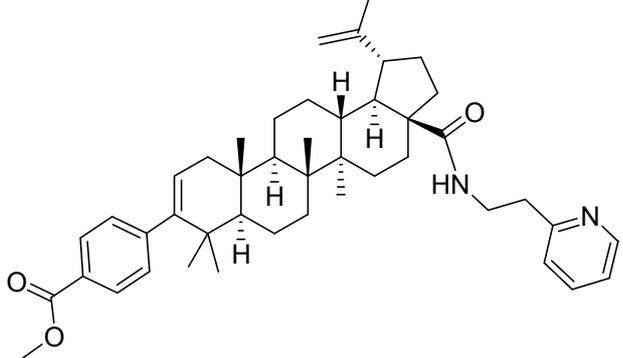
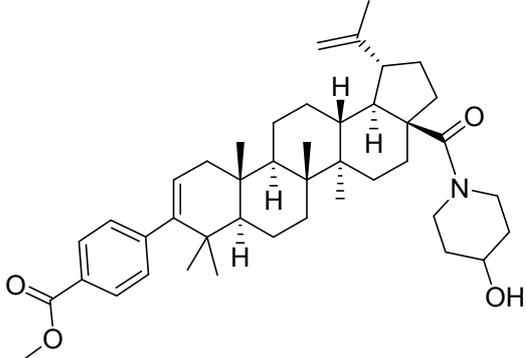
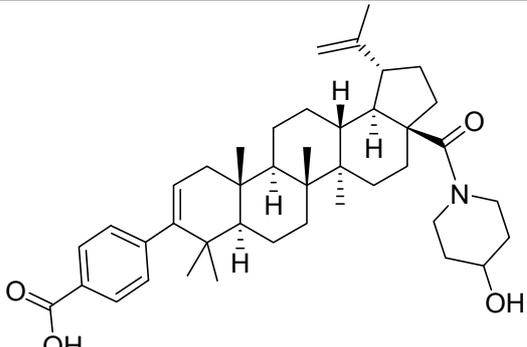
Tabla 2

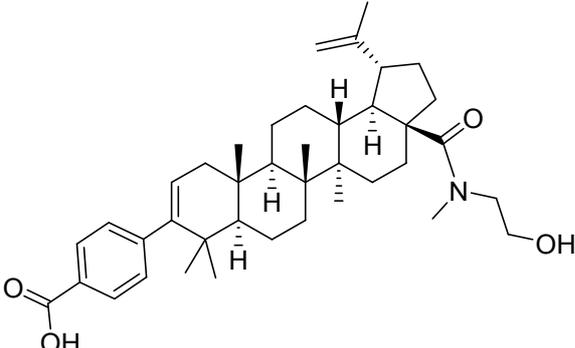
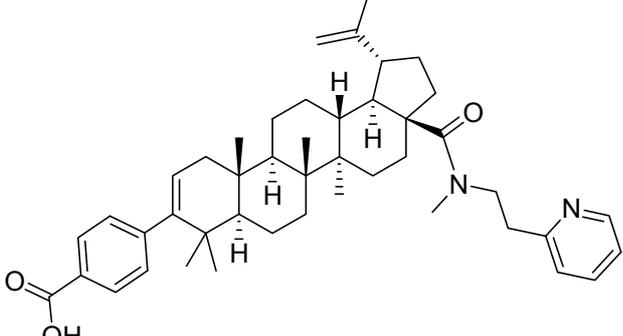
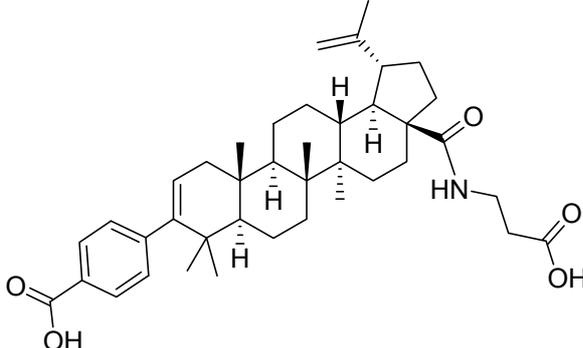
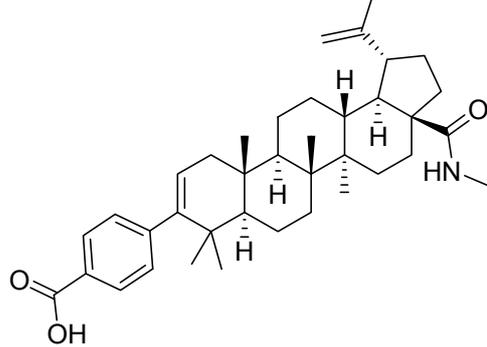
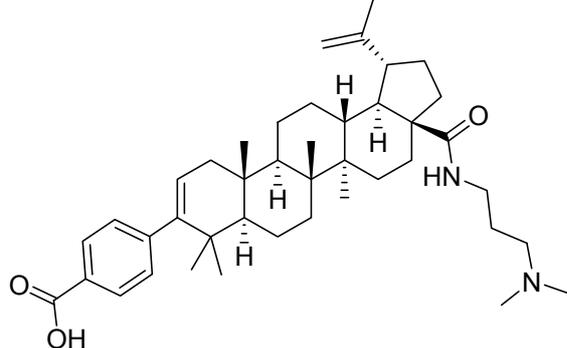
Compuesto	Estructura	Grupo
Ejemplo 1	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is shown with stereochemistry. At C-3, there is a 4-oxobutylpyridin-2-ylamino group. At C-14, there is a 4-carboxyphenyl group. The steroid core has a methyl group at C-10, a methyl group at C-13, and a methyl group at C-14. The C-17 position has a methyl group and a double bond to C-16.</p>	A
Ejemplo 2	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is shown with stereochemistry. At C-3, there is a 2-pyridylmethylamino group. At C-14, there is a 4-carboxyphenyl group. The steroid core has a methyl group at C-10, a methyl group at C-13, and a methyl group at C-14. The C-17 position has a methyl group and a double bond to C-16.</p>	A
Ejemplo 3	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is shown with stereochemistry. At C-3, there is a 4-oxobutylpyridin-3-ylamino group. At C-14, there is a 4-carboxyphenyl group. The steroid core has a methyl group at C-10, a methyl group at C-13, and a methyl group at C-14. The C-17 position has a methyl group and a double bond to C-16.</p>	A
Ejemplo 4	 <p>Chemical structure of a steroid derivative. The steroid core is shown with stereochemistry. At C-3, there is a 4-oxobutyl(4-methoxyphenyl)amino group. At C-14, there is a 4-carboxyphenyl group. The steroid core has a methyl group at C-10, a methyl group at C-13, and a methyl group at C-14. The C-17 position has a methyl group and a double bond to C-16.</p>	A

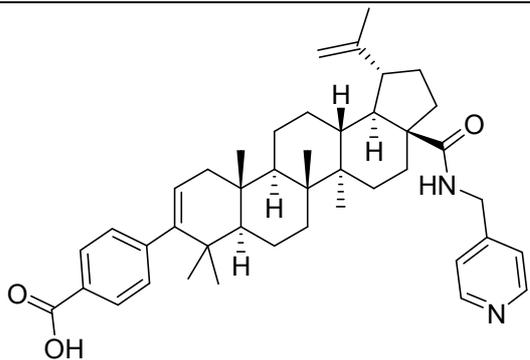
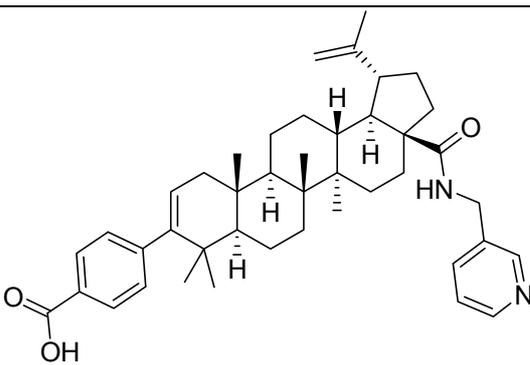
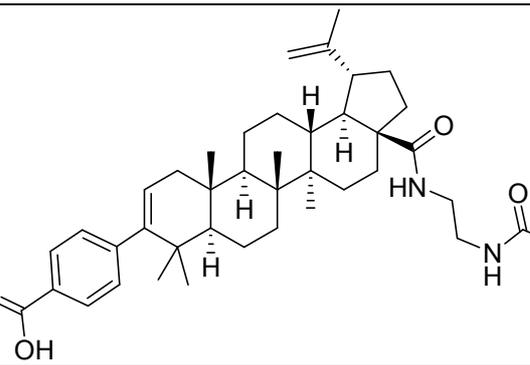
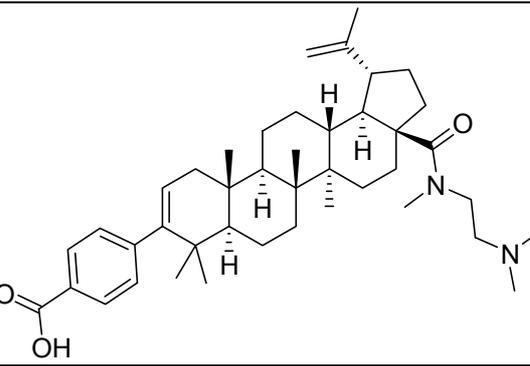
Ejemplo 5		A
Ejemplo 6		A
Ejemplo 7		A
Ejemplo 8		A
Ejemplo 9		A

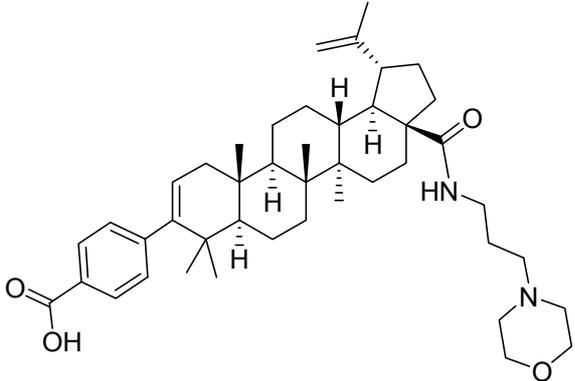
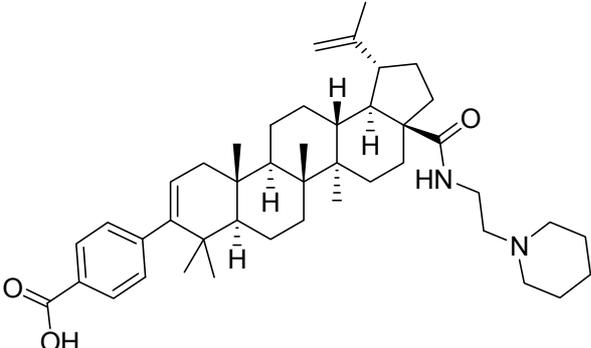
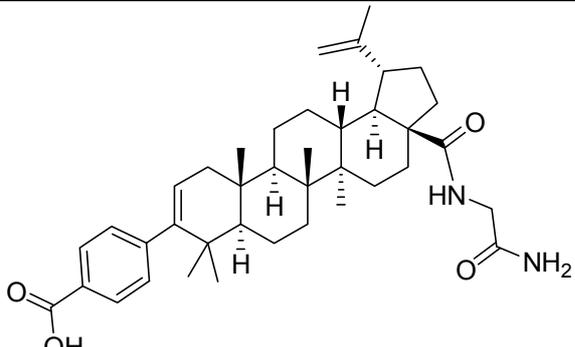
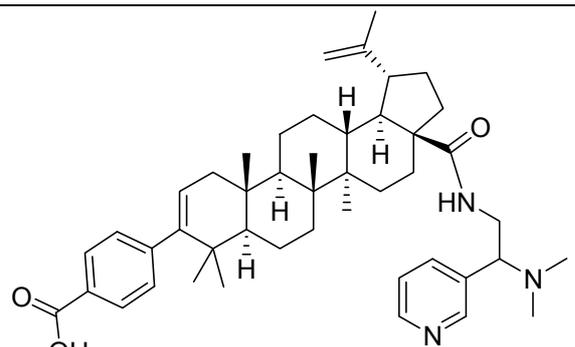
<p>Ejemplo 10</p>		<p>A</p>
<p>Ejemplo 11</p>		<p>61 nM</p>
<p>Ejemplo 12</p>		<p>A</p>
<p>Ejemplo 13</p>		<p>A</p>

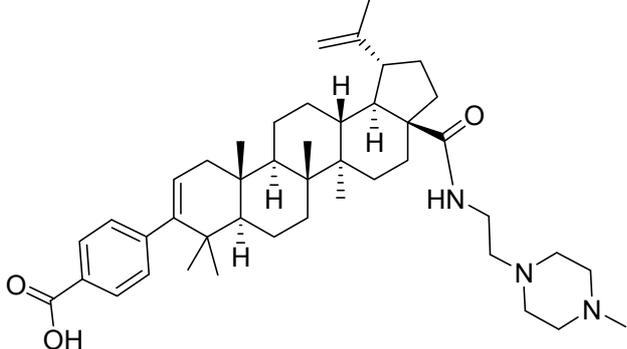
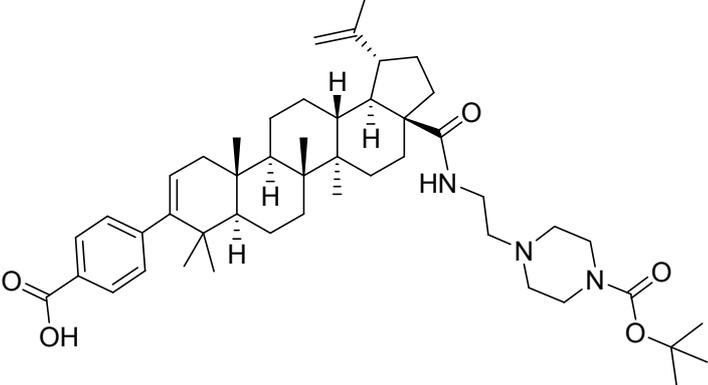
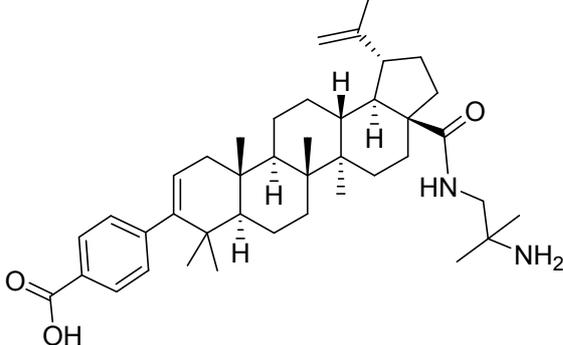
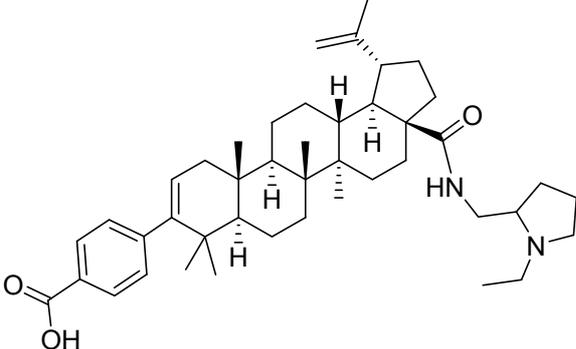
Ejemplo 14		0,11 μ M
Ejemplo 15		A
Ejemplo 16		A
Ejemplo 17		A
Ejemplo 18		B

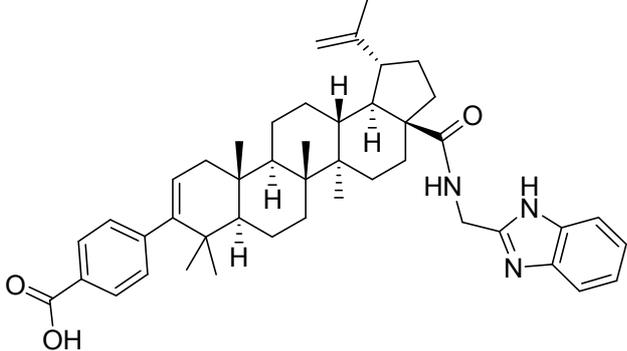
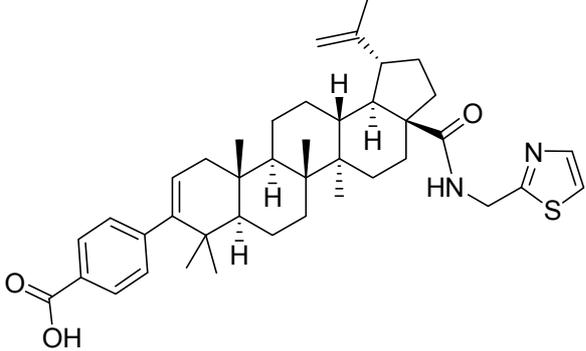
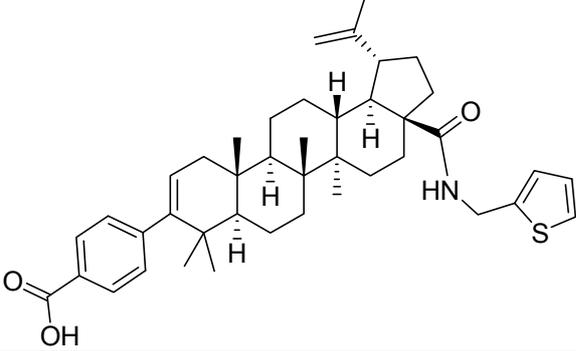
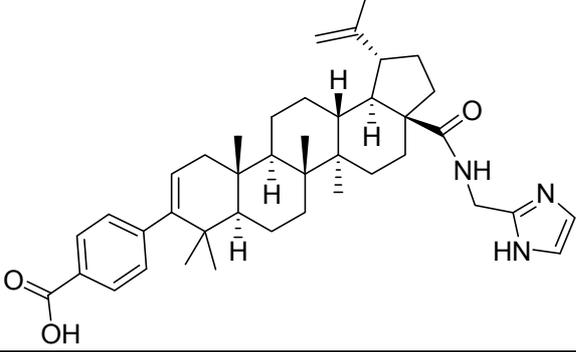
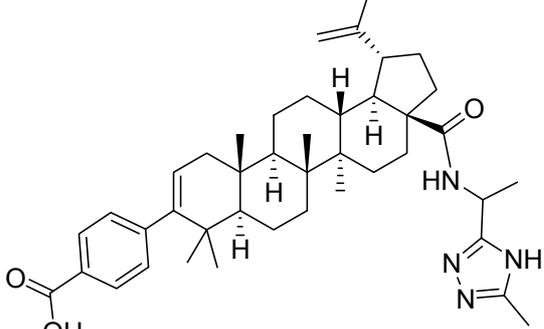
Ejemplo 19		0,37 μ M
Ejemplo 20		B
Ejemplo 21		B
Ejemplo 22		A

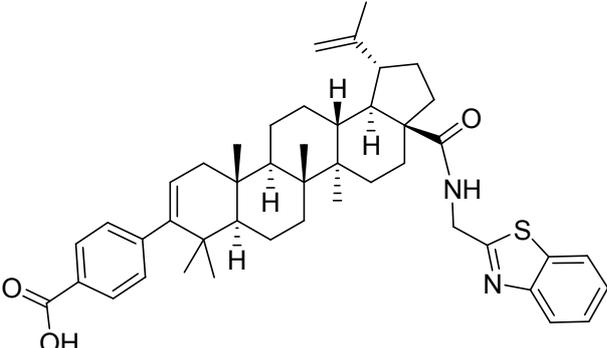
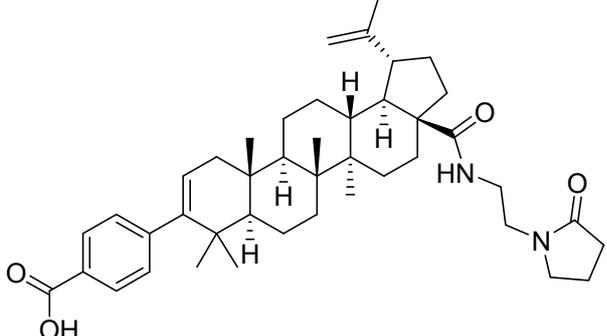
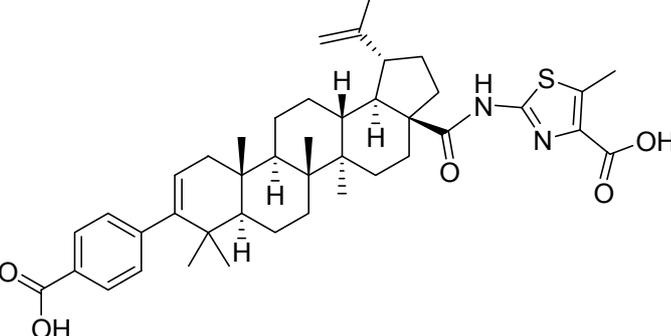
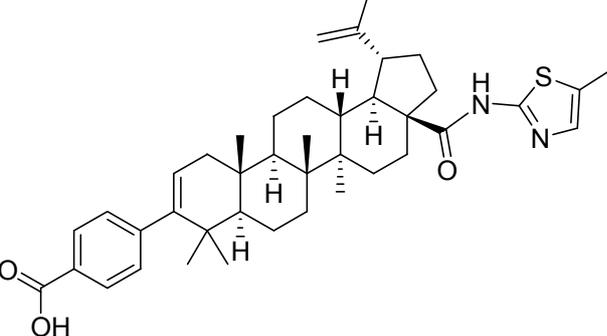
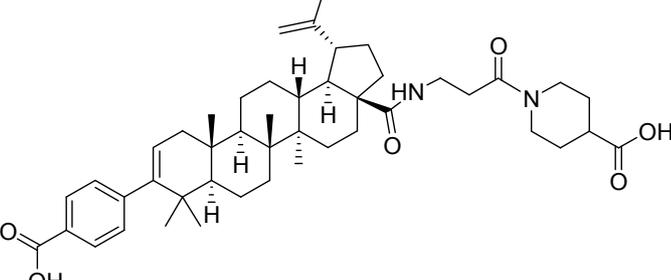
Ejemplo 23		A
Ejemplo 24		48 nM
Ejemplo 25		A
Ejemplo 26		A
Ejemplo 27		A

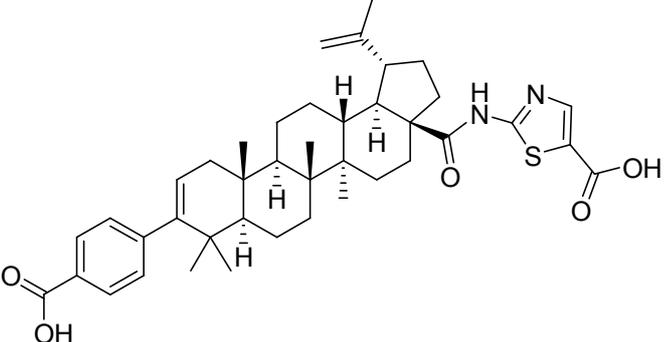
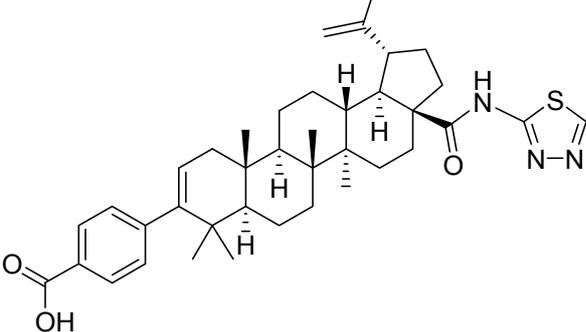
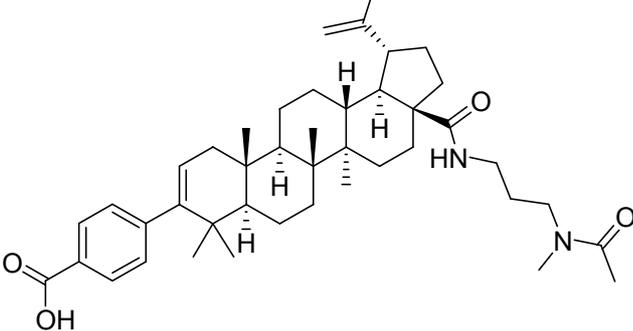
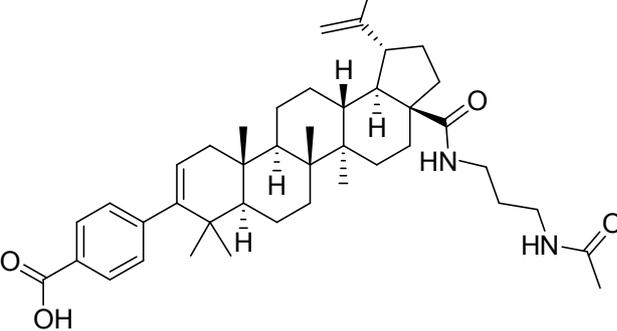
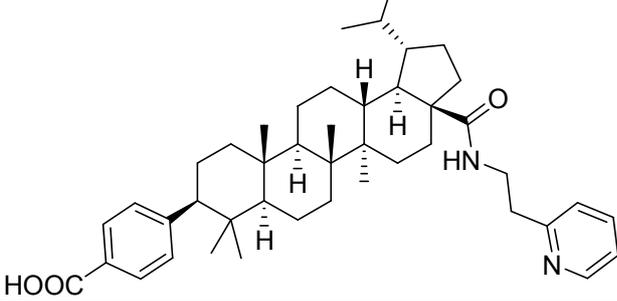
Ejemplo 28		A
Ejemplo 29		A
Ejemplo 30		A
Ejemplo 31		A

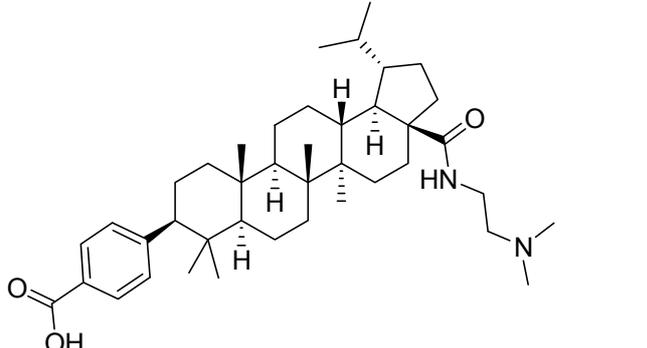
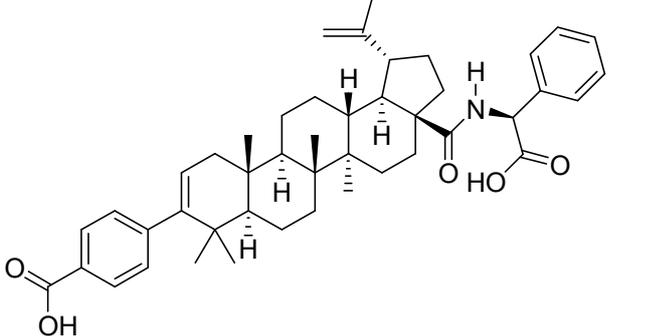
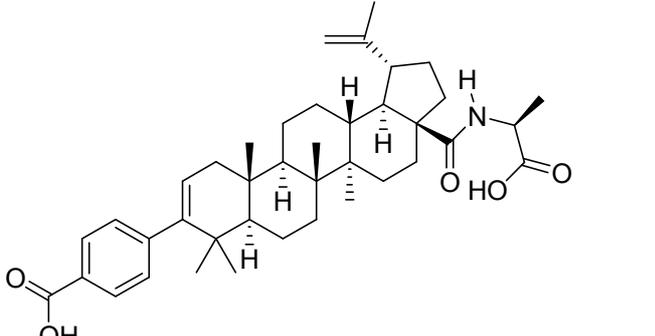
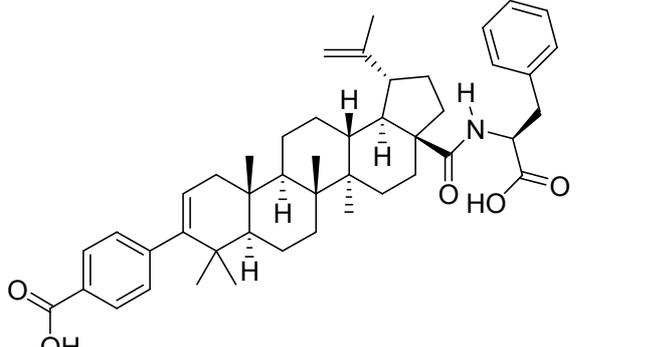
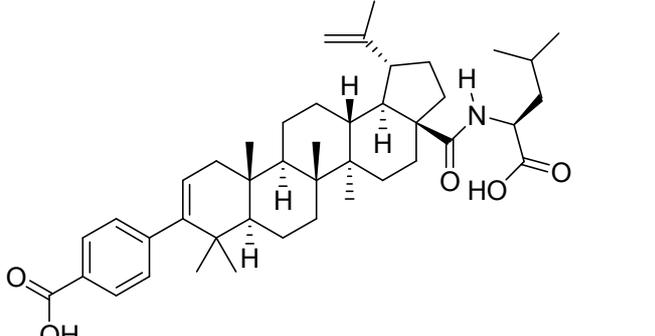
Ejemplo 32	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a vinyl group at C-14, a methyl group at C-10, and a methyl group at C-13. At C-3, there is a carboxylic acid group (-COOH). At C-17, there is an amide group (-NH-) attached to a 2-(piperazin-1-yl)ethyl chain.</p>	A
Ejemplo 33	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a vinyl group at C-14, a methyl group at C-10, and a methyl group at C-13. At C-3, there is a carboxylic acid group (-COOH). At C-17, there is an amide group (-NH-) attached to a 2-(piperidin-1-yl)ethyl chain.</p>	A
Ejemplo 34	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a vinyl group at C-14, a methyl group at C-10, and a methyl group at C-13. At C-3, there is a carboxylic acid group (-COOH). At C-17, there is an amide group (-NH-) attached to a primary amide group (-CONH₂).</p>	A
Ejemplo 35	 <p>The structure shows a steroid nucleus with a vinyl group at C-14, a methyl group at C-10, and a methyl group at C-13. At C-3, there is a carboxylic acid group (-COOH). At C-17, there is an amide group (-NH-) attached to a 2-(dimethylamino)ethyl chain.</p>	A

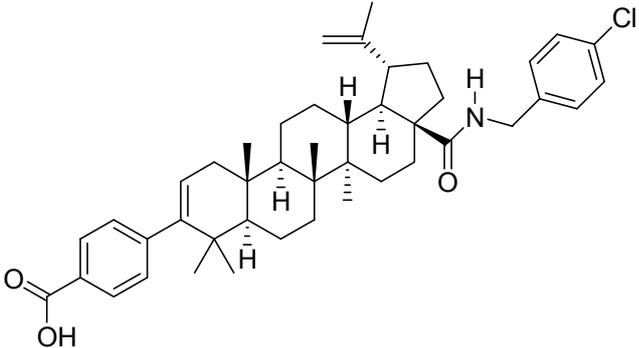
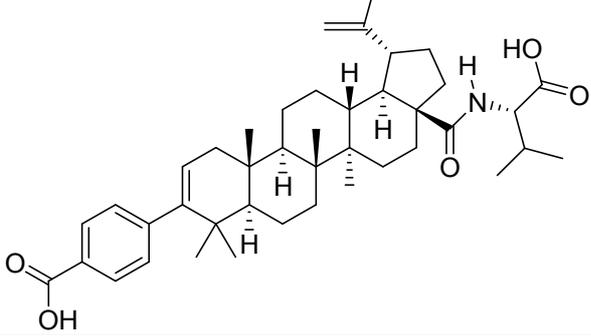
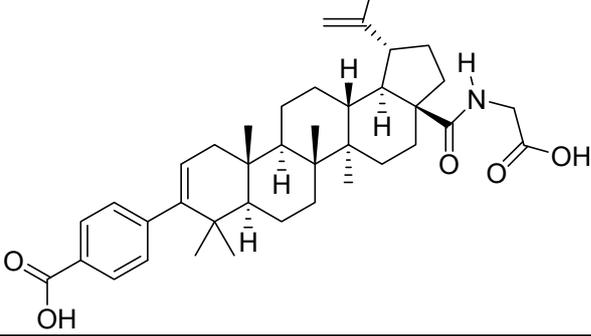
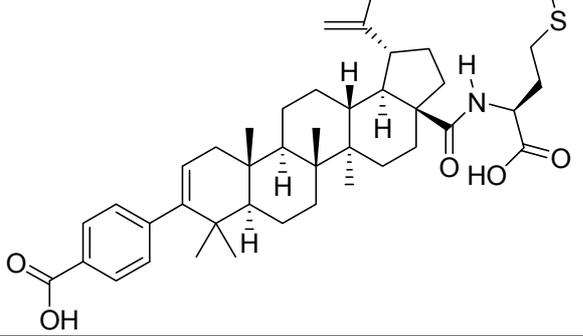
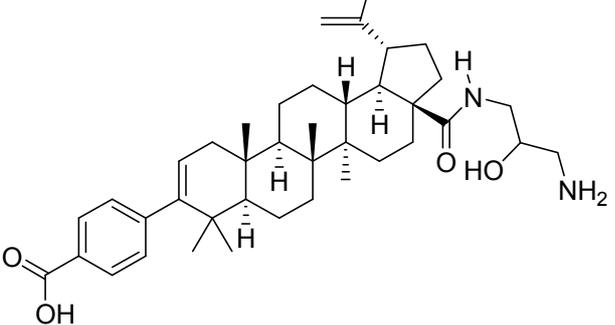
Ejemplo 36	 <p>Chemical structure of Example 36: A steroid molecule with a piperazine ring attached to the C-17 position and a p-4-carboxyphenyl group at C-14.</p>	A
Ejemplo 37	 <p>Chemical structure of Example 37: A steroid molecule with a piperazine ring attached to the C-17 position, a tert-butyl ester group at the C-17 nitrogen, and a p-4-carboxyphenyl group at C-14.</p>	A
Ejemplo 38	 <p>Chemical structure of Example 38: A steroid molecule with a tert-butyl amine group attached to the C-17 position and a p-4-carboxyphenyl group at C-14.</p>	A
Ejemplo 39	 <p>Chemical structure of Example 39: A steroid molecule with a pyrrolidine ring attached to the C-17 position and a p-4-carboxyphenyl group at C-14.</p>	A

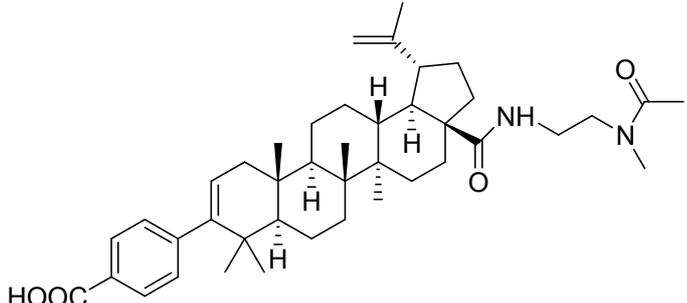
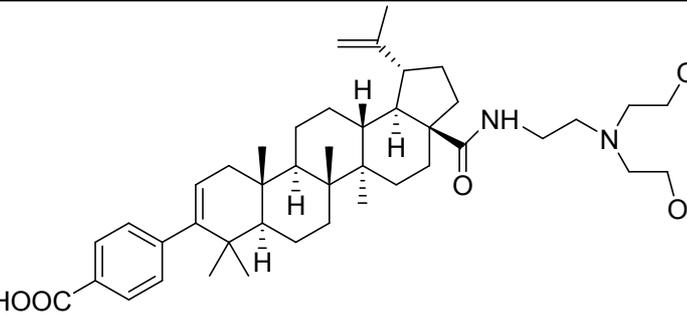
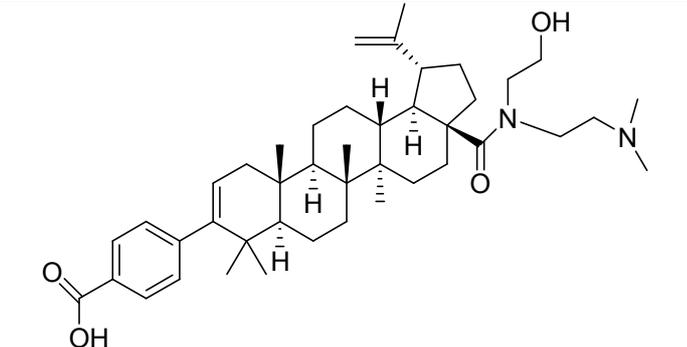
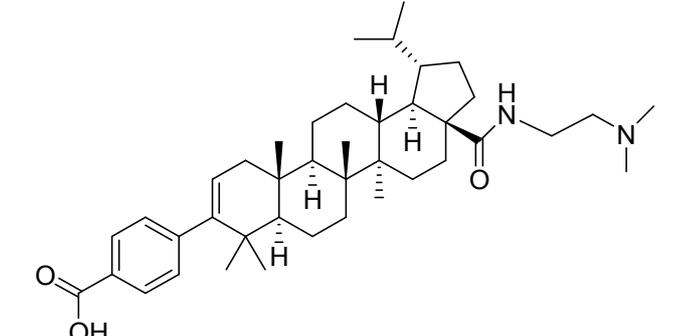
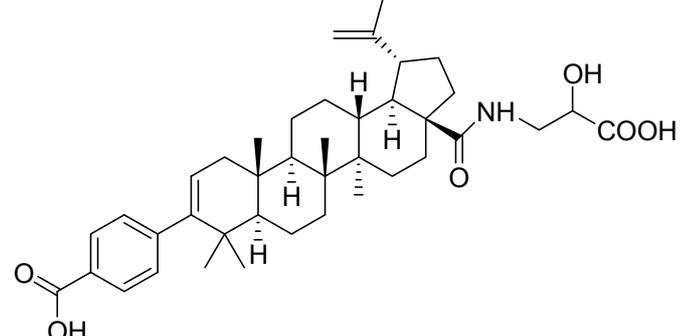
Ejemplo 40		A
Ejemplo 41		A
Ejemplo 42		0,12 μM
Ejemplo 43		A
Ejemplo 44		A

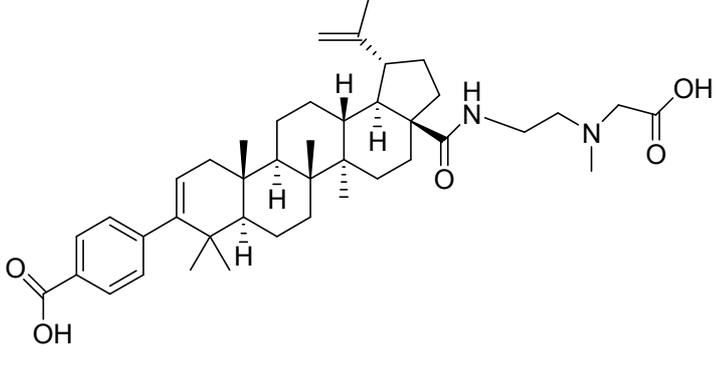
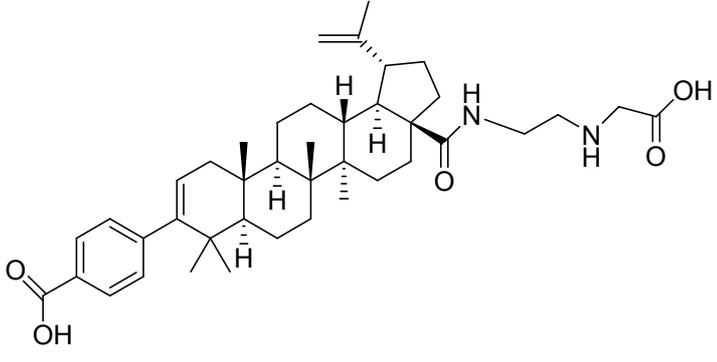
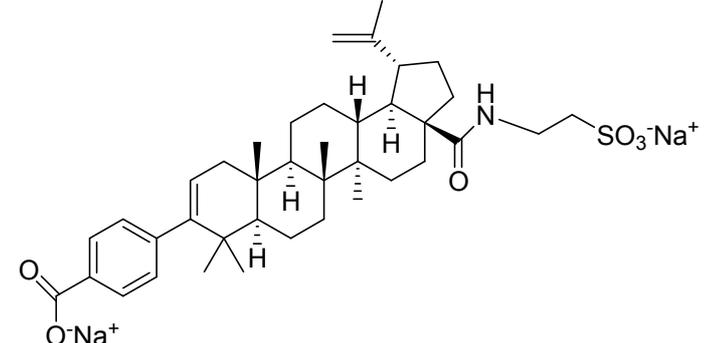
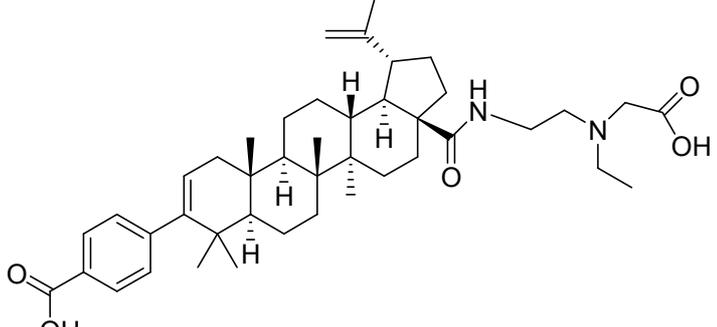
Ejemplo 45		A
Ejemplo 46		A
Ejemplo 47		8,7 nM
Ejemplo 48		A
Ejemplo 49		A

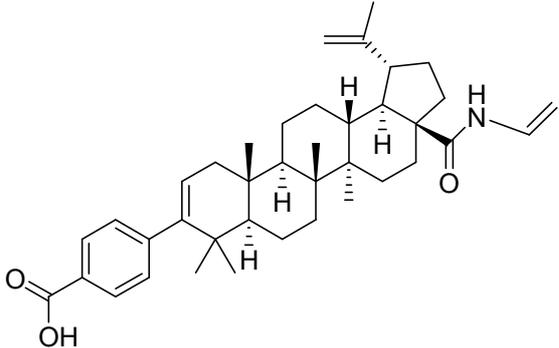
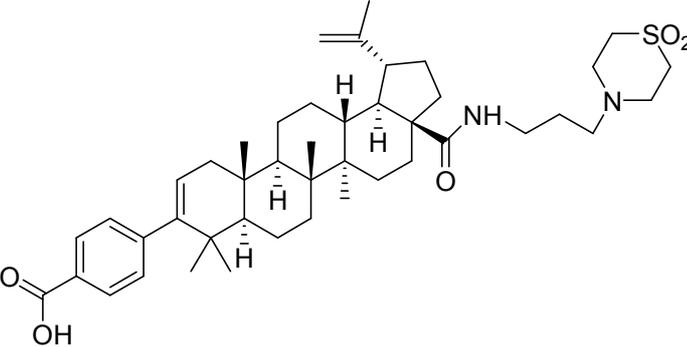
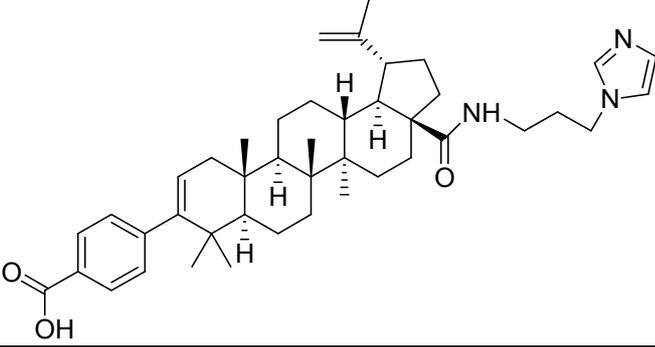
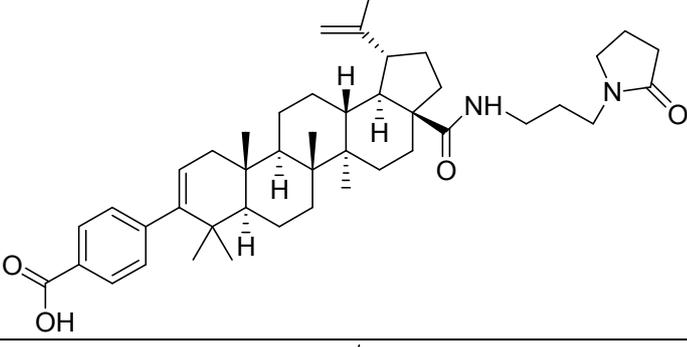
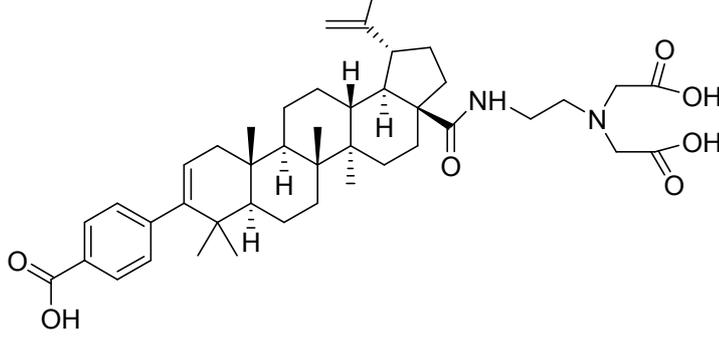
Ejemplo 50		A
Ejemplo 51		A
Ejemplo 52		A
Ejemplo 53		A
Ejemplo 54		A

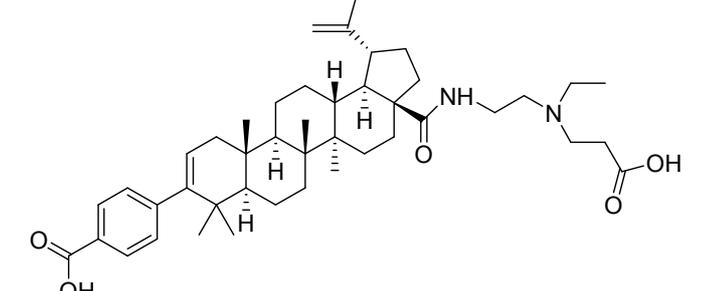
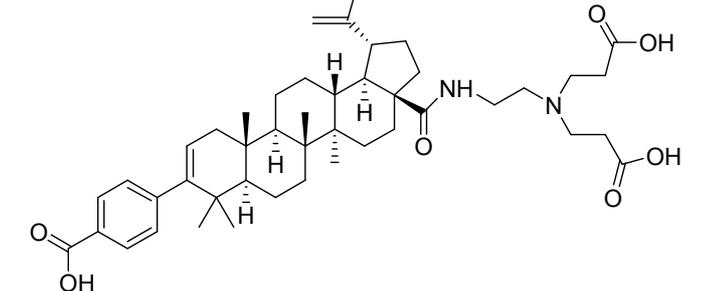
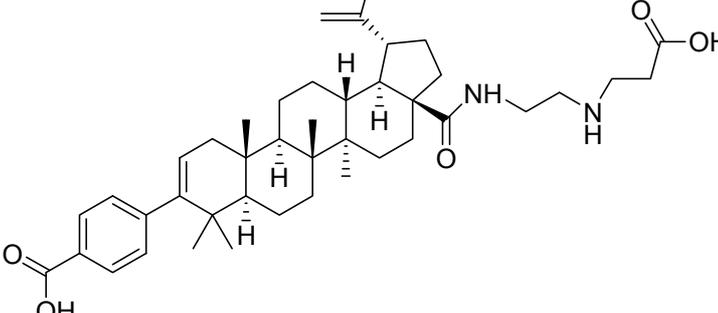
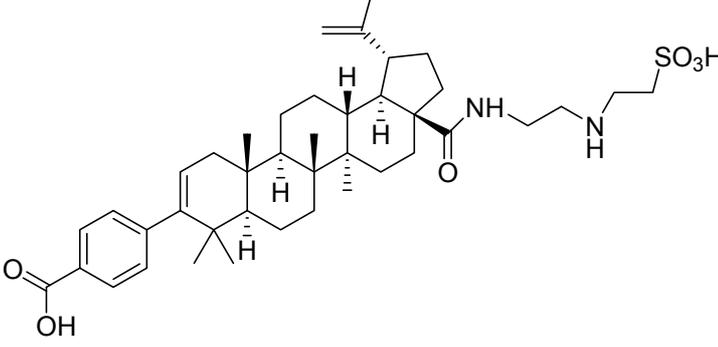
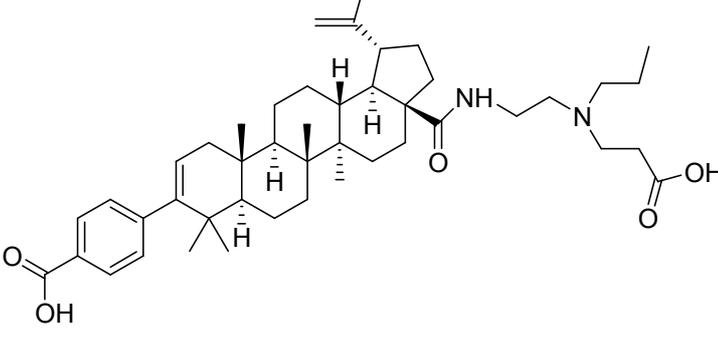
Ejemplo 55		A
Ejemplo 56		A
Ejemplo 57		0,70 μM
Ejemplo 58		A
Ejemplo 59		A

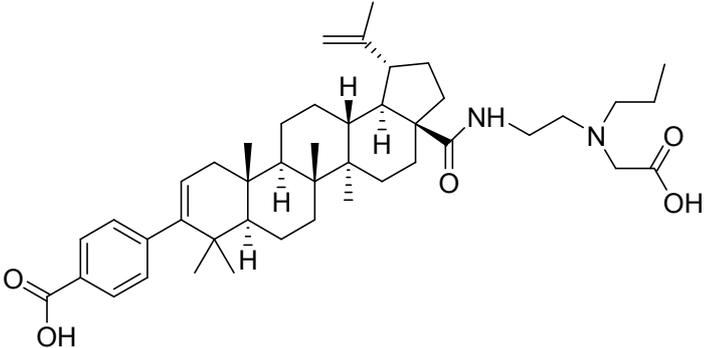
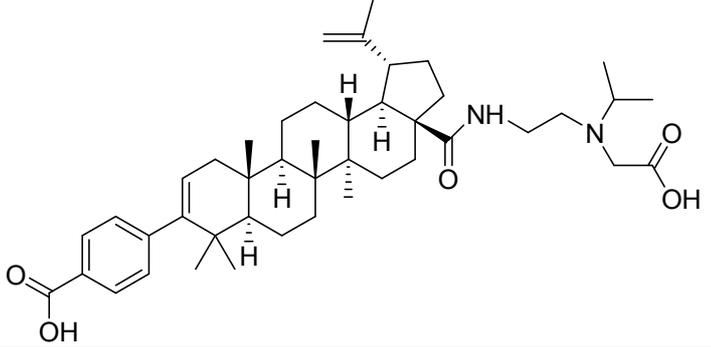
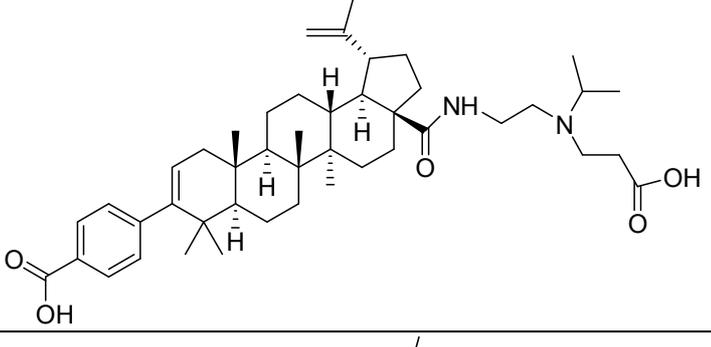
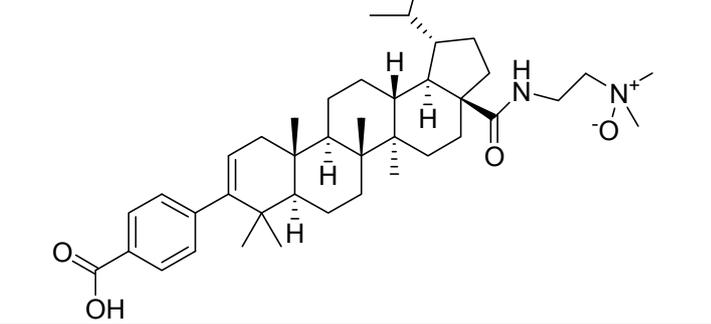
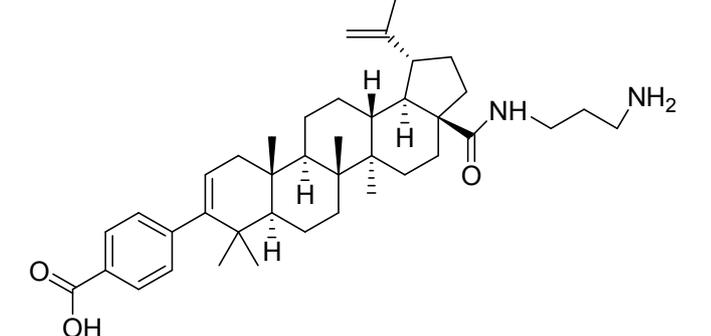
Ejemplo 60		48 nM
Ejemplo 61		A
Ejemplo 62		B
Ejemplo 63		B
Ejemplo 64		A

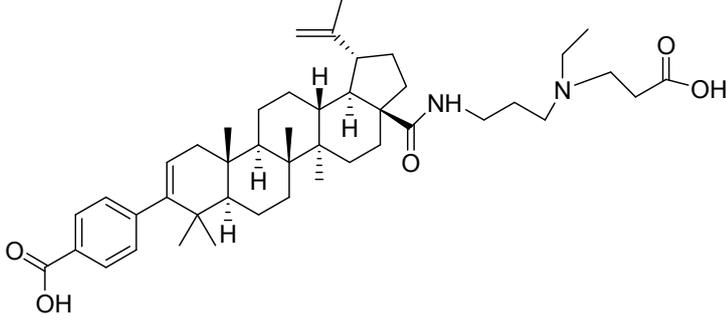
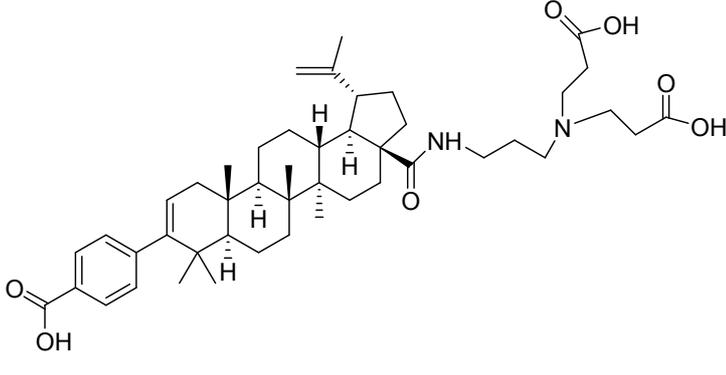
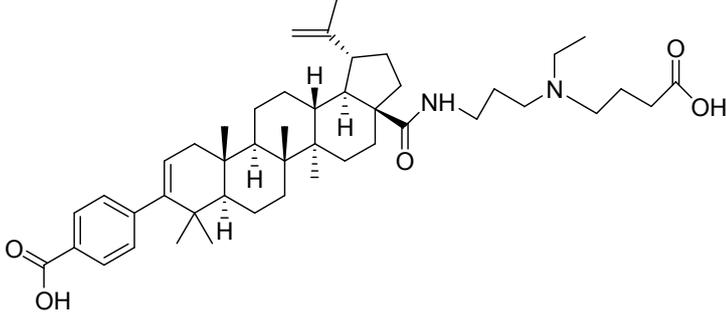
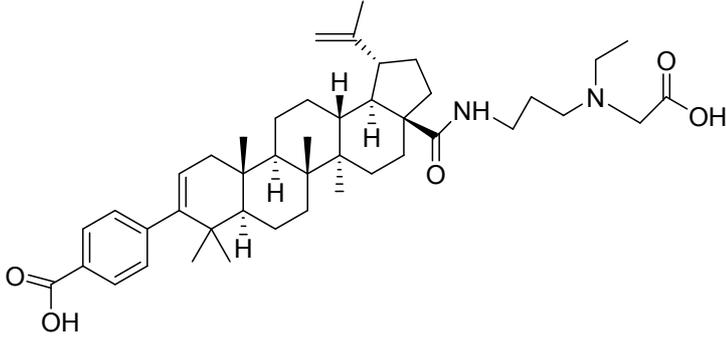
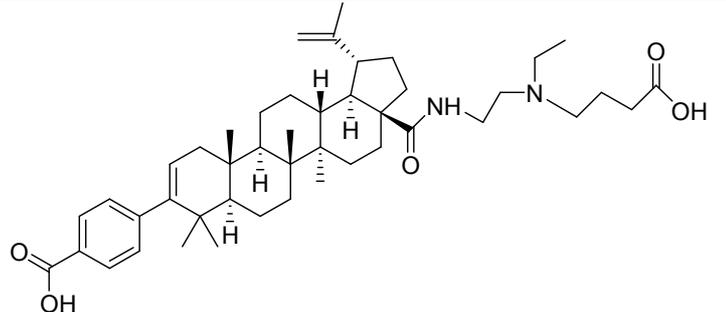
Ejemplo 75		A
Ejemplo 76		A
Ejemplo 77		B
Ejemplo 78		A
Ejemplo 79		A

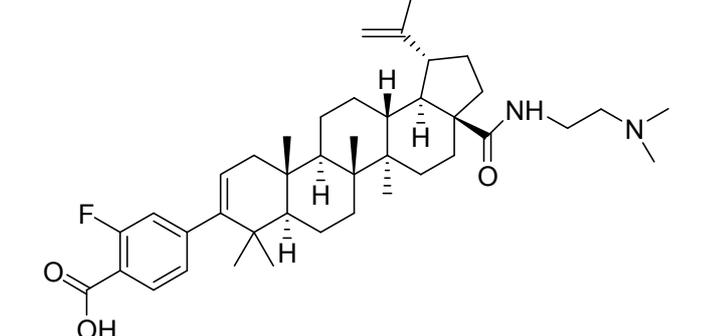
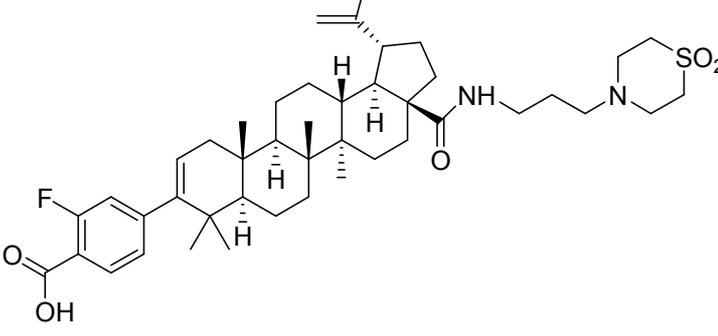
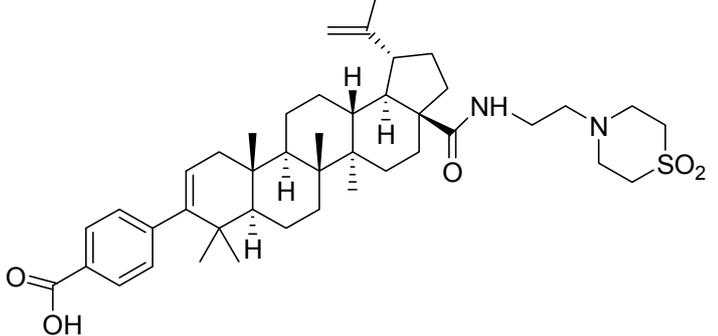
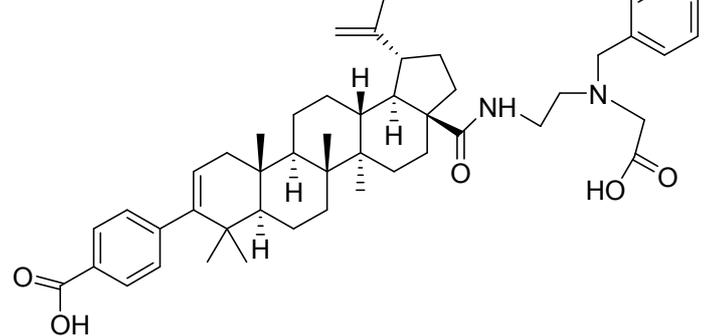
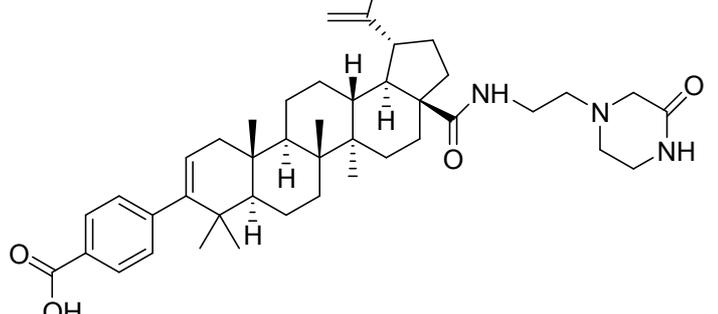
Ejemplo 80	 <p>Chemical structure of Example 80: A steroid molecule with a 4-phenyl group and a 3-((2-(N-methylacetamido)ethyl)carbamoyl) group.</p>	A
Ejemplo 81	 <p>Chemical structure of Example 81: A steroid molecule with a 4-phenyl group and a 3-(2-acetamidoethyl)carbamoyl group.</p>	A
Ejemplo 82	 <p>Chemical structure of Example 82: A steroid molecule with a 4-phenyl group and a 3-(2-sulfonateethyl)carbamoyl group.</p>	1,23 μM
Ejemplo 83	 <p>Chemical structure of Example 83: A steroid molecule with a 4-phenyl group and a 3-(2-(N-ethylacetamido)ethyl)carbamoyl group.</p>	A

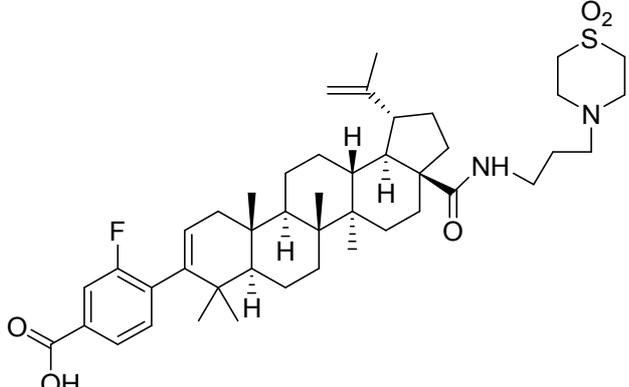
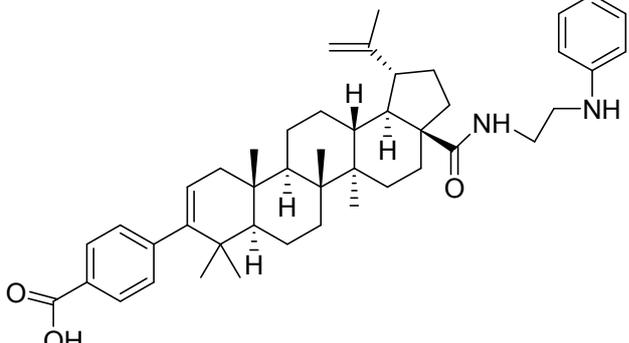
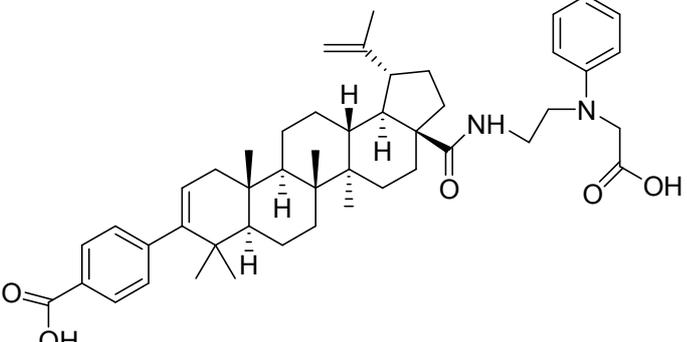
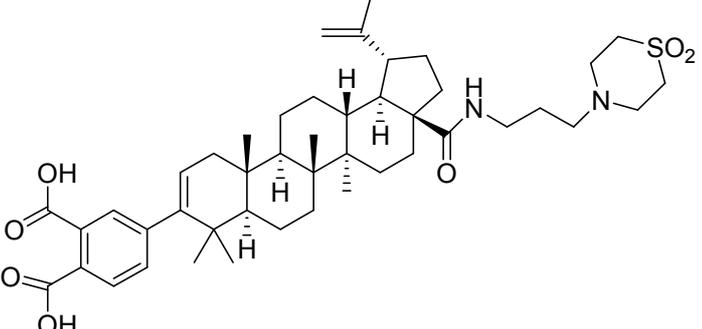
Ejemplo 84		A
Ejemplo 85		A
Ejemplo 86		A
Ejemplo 87		A
Ejemplo 88		B

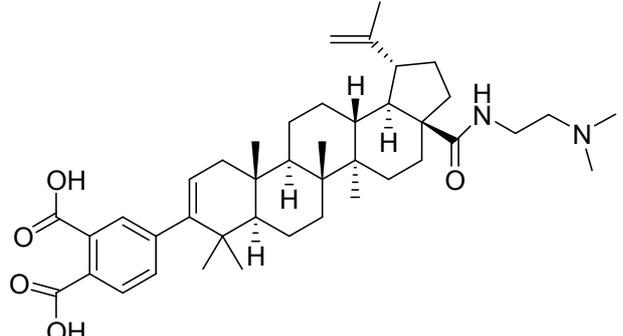
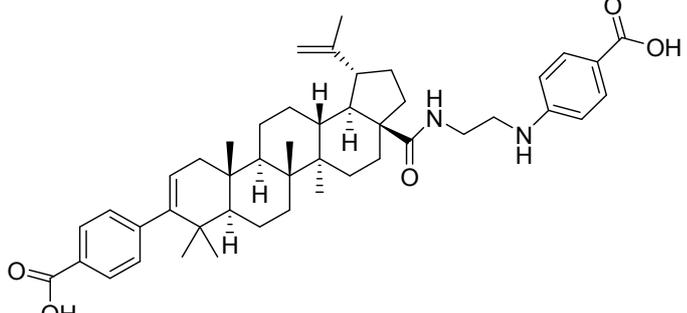
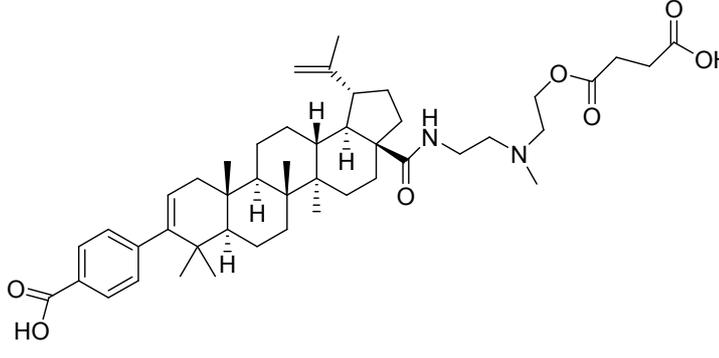
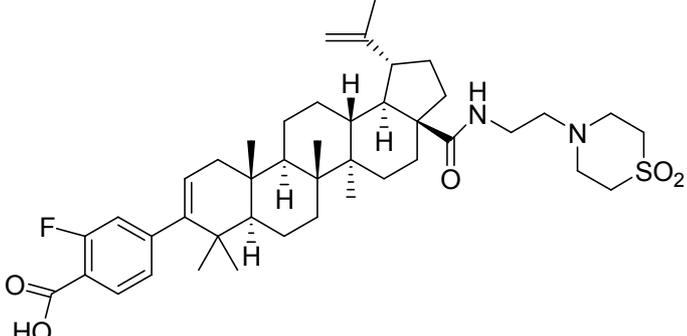
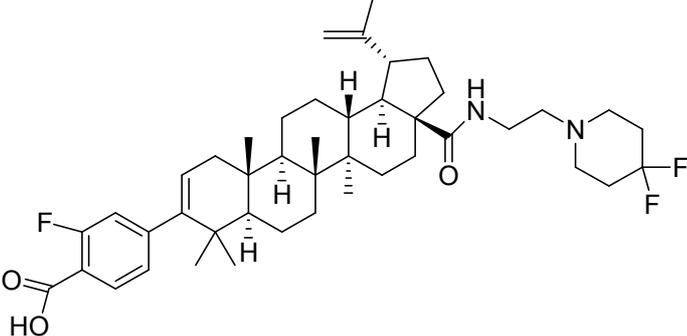
Ejemplo 89		A
Ejemplo 90		B
Ejemplo 91		A
Ejemplo 92		A
Ejemplo 93		A

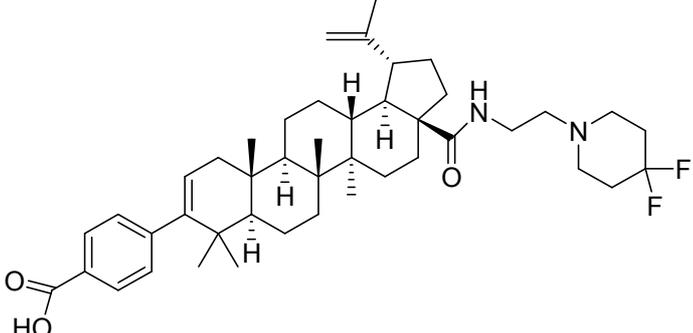
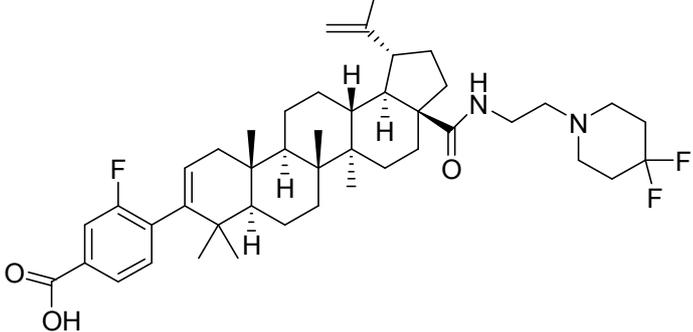
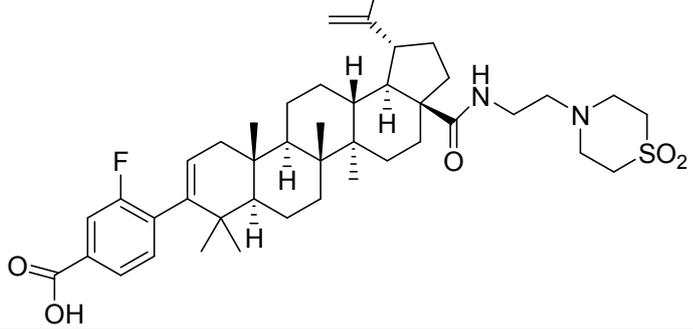
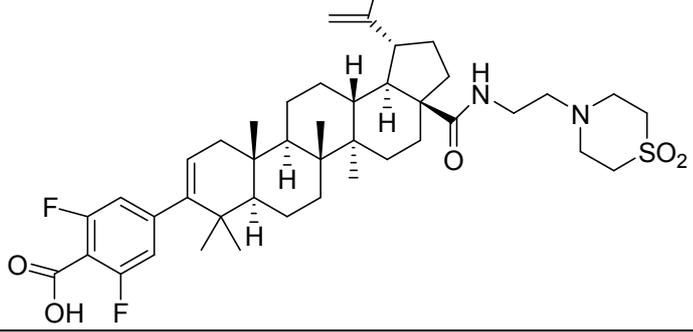
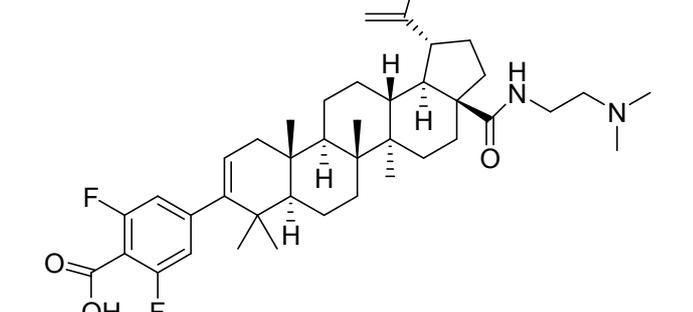
Ejemplo 94		A
Ejemplo 95		A
Ejemplo 96		A
Ejemplo 97		2,6 nM
Ejemplo 98		A

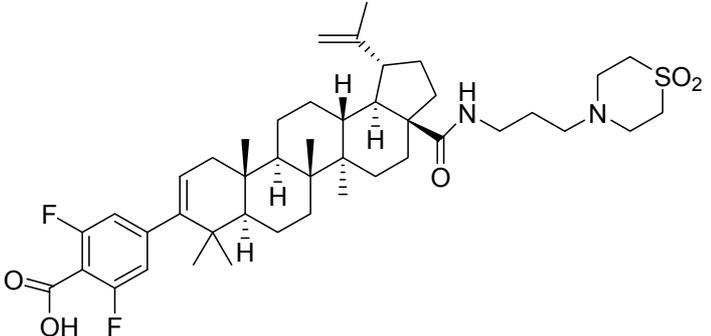
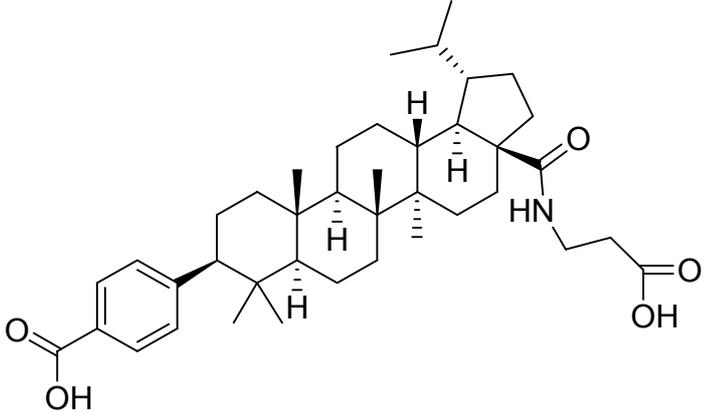
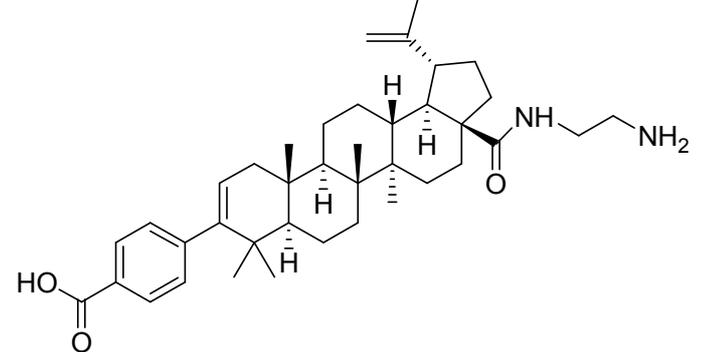
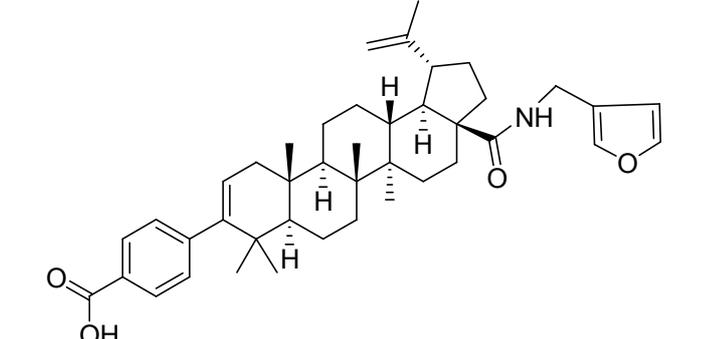
Ejemplo 99		A
Ejemplo 100		B
Ejemplo 101		A
Ejemplo 102		10,5 nM
Ejemplo 103		A

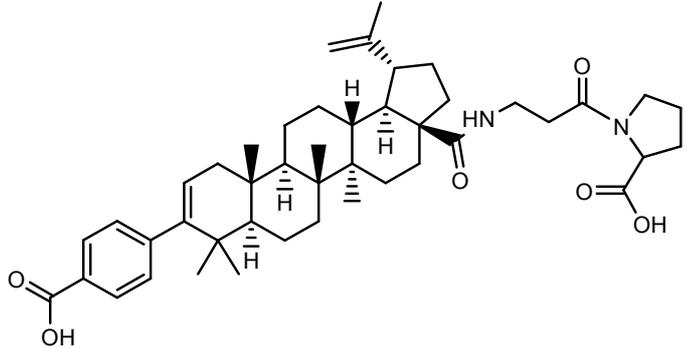
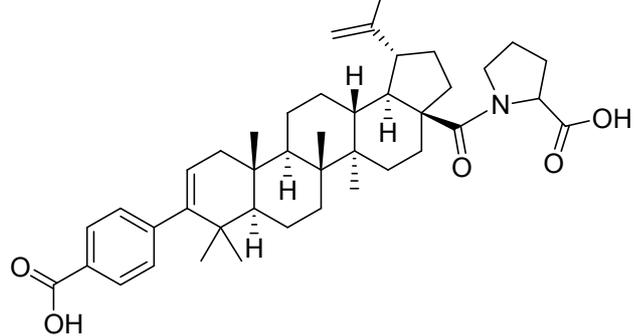
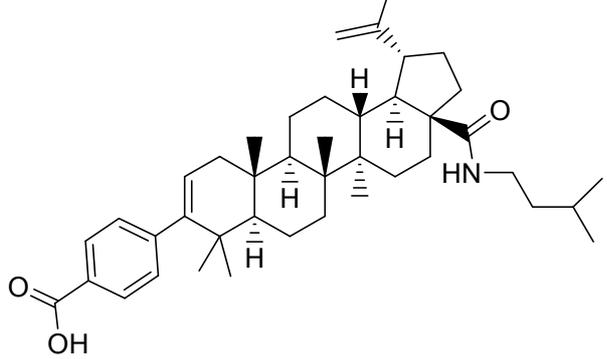
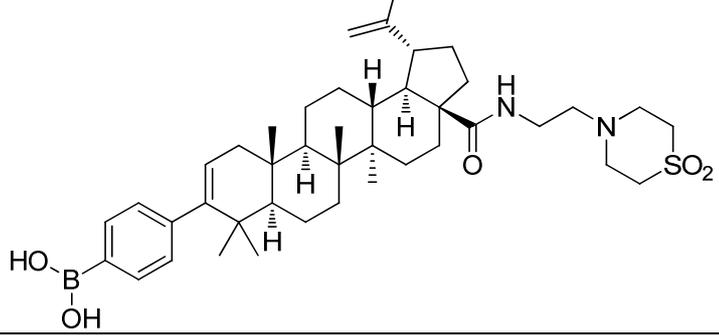
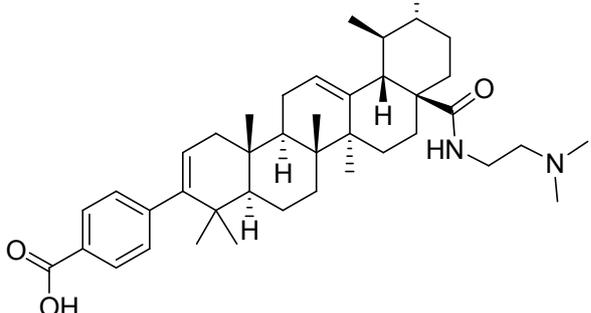
Ejemplo 104		A
Ejemplo 105		A
Ejemplo 106		A
Ejemplo 107		A
Ejemplo 108		A

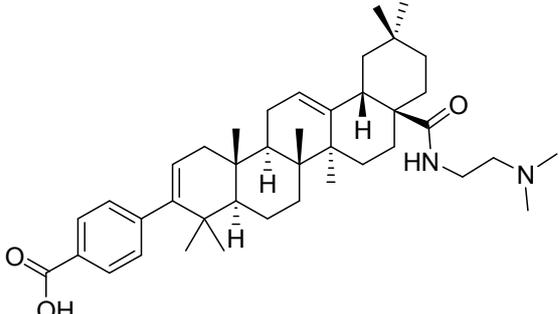
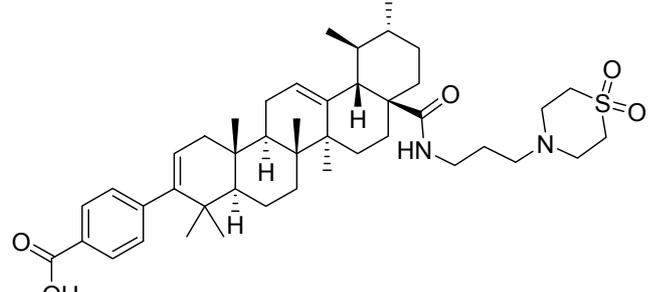
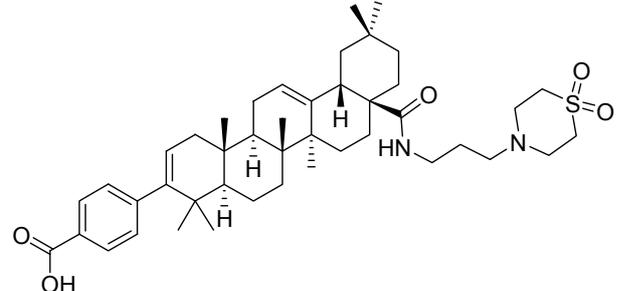
Ejemplo 109		A
Ejemplo 110		A
Ejemplo 111		A
Ejemplo 112		A

Ejemplo 113		B
Ejemplo 114		17,6 nM
Ejemplo 115		A
Ejemplo 116		A
Ejemplo 117		A

Ejemplo 118		A
Ejemplo 119		A
Ejemplo 120		A
Ejemplo 121		A
Ejemplo 122		A

Ejemplo 123	 <chem>CC1=C(C)CC2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC(=C(C=C3)C(F)=C(F)C(F)=O)C(=O)NCCCN4CCN(C4)S(=O)(=O)C)C</chem>	A
Ejemplo 124	 <chem>CC1=C(C)CC2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C(=O)NCCC(=O)O</chem>	A
Ejemplo 125	 <chem>CC1=C(C)CC2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C(=O)NCCN</chem>	A
Ejemplo 126	 <chem>CC1=C(C)CC2=C(C1)C(=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C(=O)NCC4=CC=CO4</chem>	A

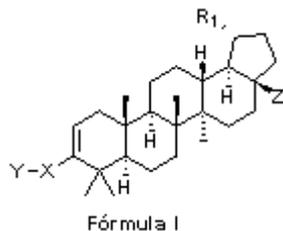
Ejemplo 127		A
Ejemplo 128		A
Ejemplo 129		A
Ejemplo 130		13,4 nM
Ejemplo A1		A

<p>Ejemplo B1</p>		<p>A</p>
<p>Ejemplo A2</p>		<p>A</p>
<p>Ejemplo B2</p>		<p>A</p>

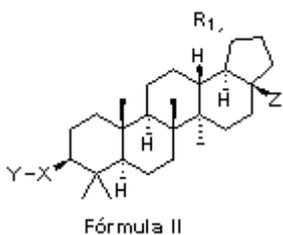
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona del grupo de: un compuesto de la Fórmula I

5

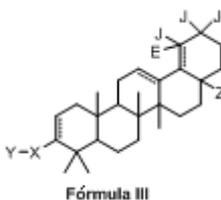


un compuesto de la Fórmula II



10

un compuesto de la Fórmula III



15

en donde R es isopropenilo o isopropilo;

J y E son -H o -CH₃;

E está ausente cuando hay un enlace doble;

X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -alquilo, -alcoxi, -COOR₂ e -hidroxilo, en donde R₂ es -H-alquilo C₁₋₆ o-alquilo C₁₋₆ sustituido;

Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NR₂SO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquénil C₁₋₆-COOR₂, -alquínil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, B(OH)₂ y -CONHOH, en donde n=1-6 y en donde R₃ es alquilo C₁₋₆; y

Z es -CONR₄R₅;

R₄ se selecciona del grupo de H, alquilo C₁₋₆ y alquil C₁₋₆-OH;

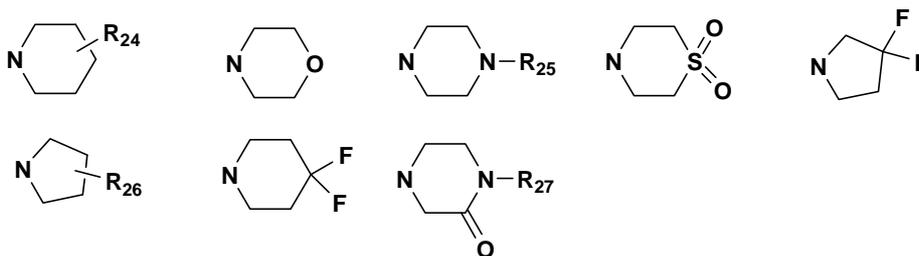
R₅ se selecciona del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, alquil C₁₋₆-R₆, alquil C₂₋₆-R₇, SO₂R₈, SO₂NR₉R₁₀;

R₆ se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆ sustituido, SO₃H, COOR₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆;

R₇ se selecciona de OR₁₇, N⁺(O⁻)R₁₈R₁₉, NR₂₀(COR₂₁) y NR₂₂R₂₃;

30

o R₄ y R₅ se toman en forma conjunta para formar un ciclo seleccionado del siguiente grupo:



35 R₂₂ y R₂₃ se seleccionan del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, alquil C₁₋₆-R₃₂, alquil C₂₋₆-R₃₃, SO₂R₈,

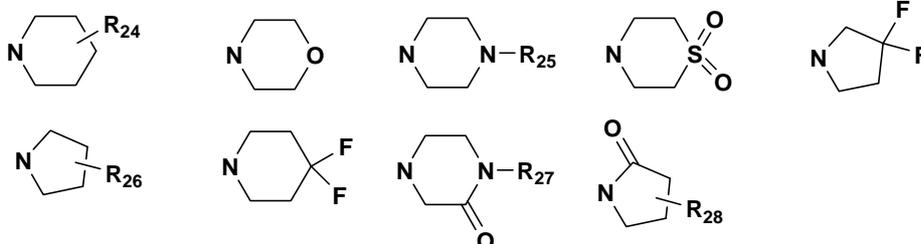
SO₂NR₉R₁₀;

R₃₂ se selecciona de fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, SO₂R₁₁, SO₂NR₁₂R₁₃, cicloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₁₋₆ sustituido, SO₃H, COOR₁₄, C(O)NR₁₅R₁₆;

R₃₃ se selecciona de OR₁₇, N⁺(O⁻)R₁₈R₁₉, NR₂₀(COR₂₁) y NR₉R₁₀;

5

o R₂₂ y R₂₃ se toman en forma conjunta para formar un ciclo seleccionado del siguiente grupo:



10 R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₇, R₂₉, R₃₀ y R₃₁ están cada uno seleccionados, independientemente, del grupo de H, alquilo C₁₋₆, alquilo sustituido, cicloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₁₋₆ sustituido; R₂₄, R₂₆ y R₂₈ se seleccionan del grupo de H, alquilo, alquilo sustituido, COOR₂₉, COONR₃₀R₃₁; y R₂₅ se selecciona del grupo de alquilo, alquilo sustituido, COOR₂₉, COONR₃₀R₃₁.

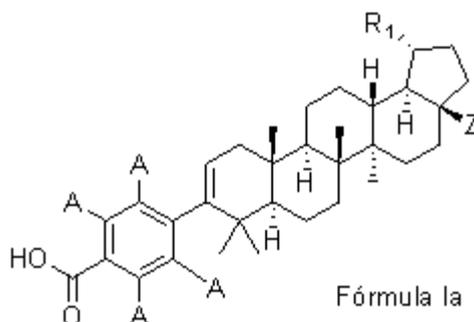
15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto tiene la Fórmula I.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho compuesto tiene la Fórmula II.

20 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque X es un anillo de fenilo e Y se encuentra en la posición para.

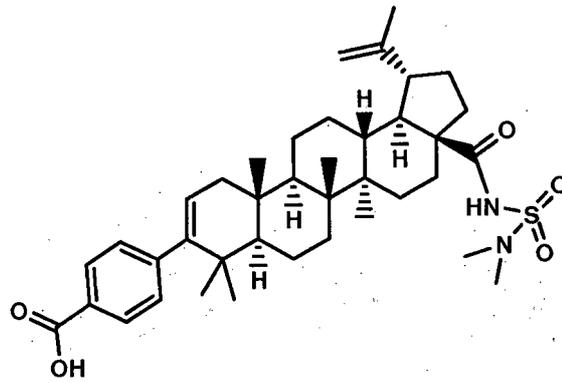
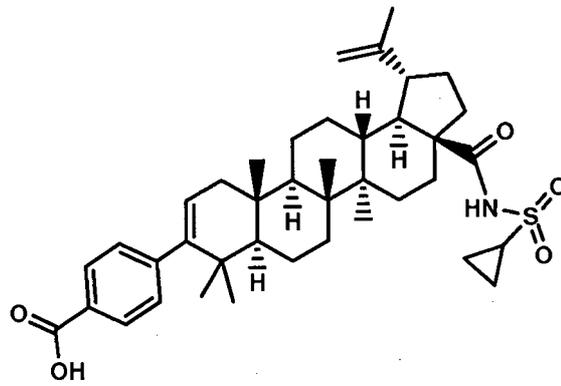
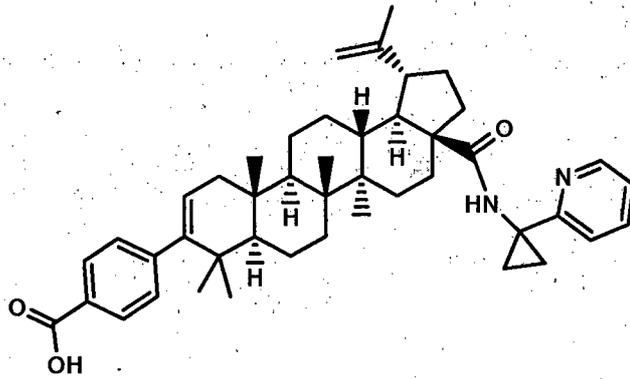
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque X es un anillo de fenilo sustituido, preferentemente dicho anillo fenilo está sustituido con A y A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH y -F e Y es -COOH.

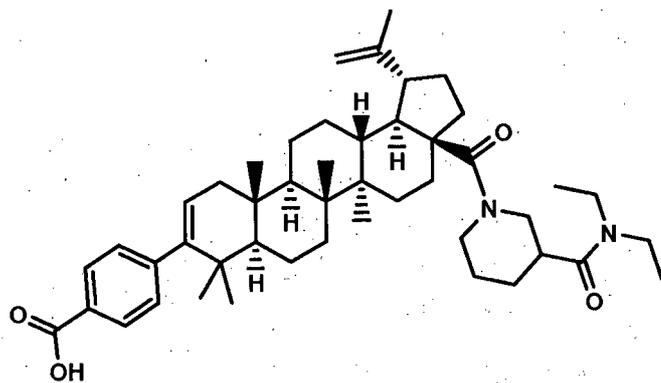
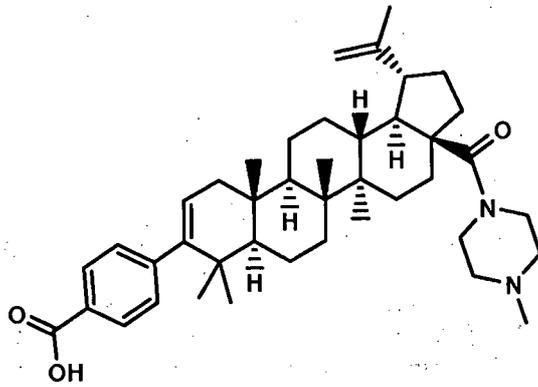
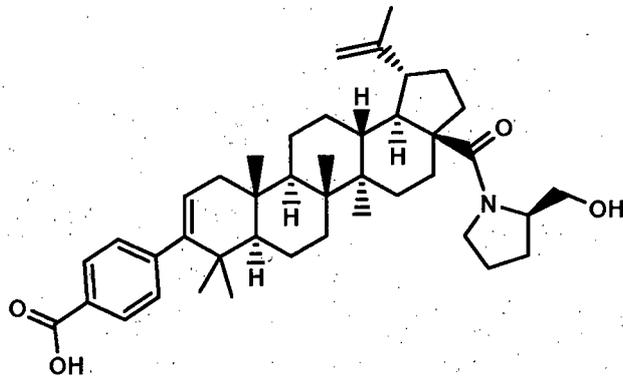
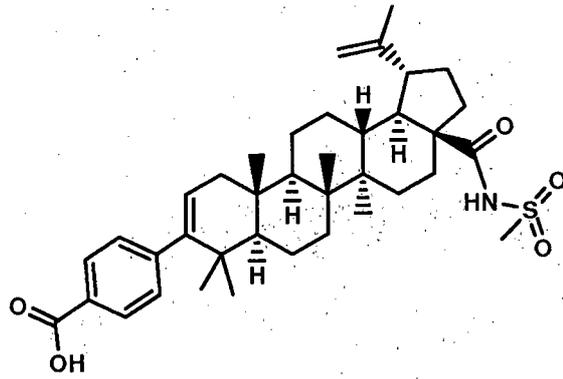
25 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque X es un anillo de fenilo e Y es COOH en la posición para de acuerdo con la Fórmula Ia:

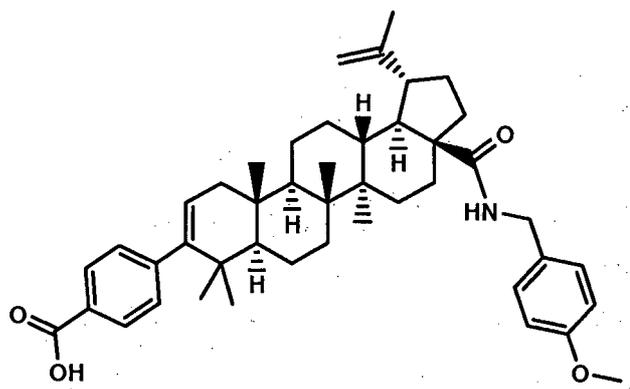
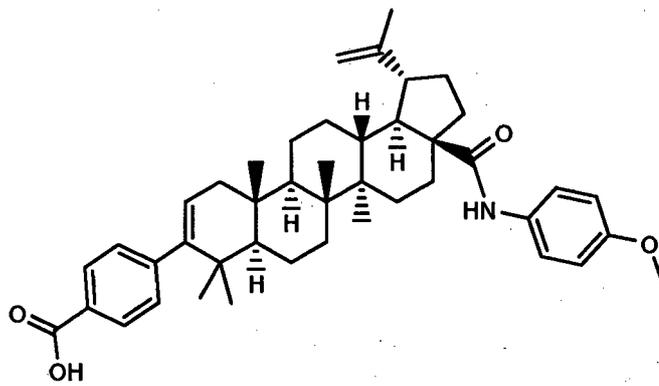
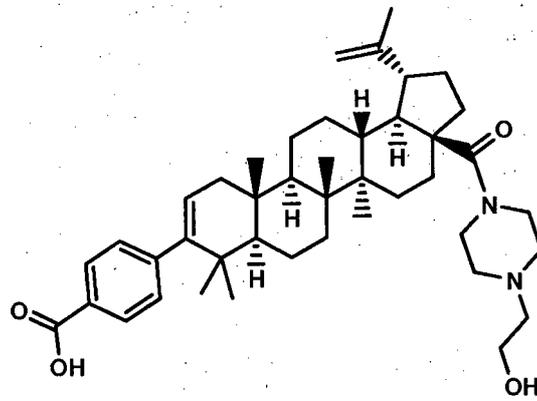
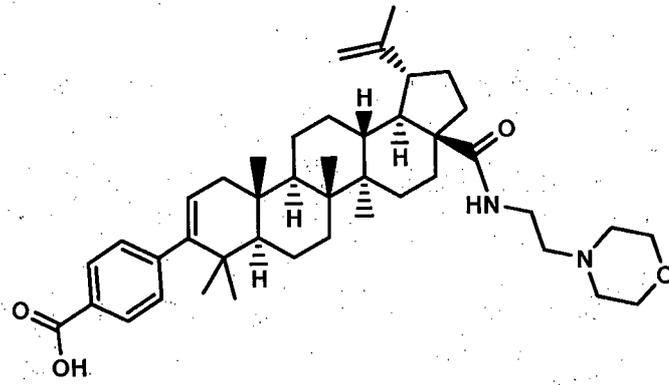


30 preferentemente, en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH y -F, y más preferentemente caracterizado porque A es -H o -F.

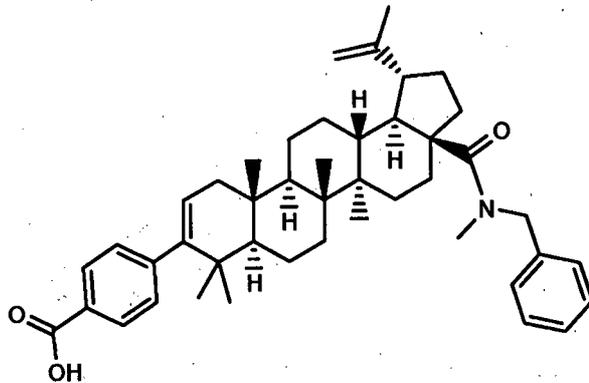
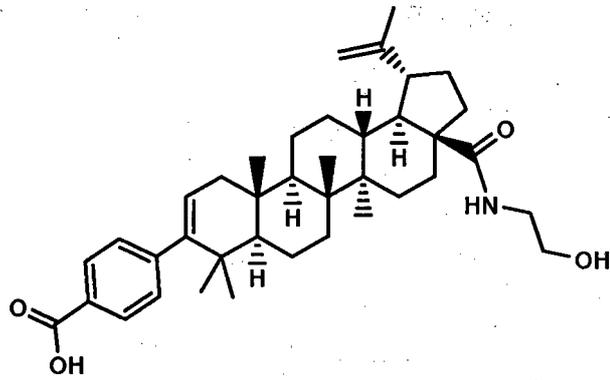
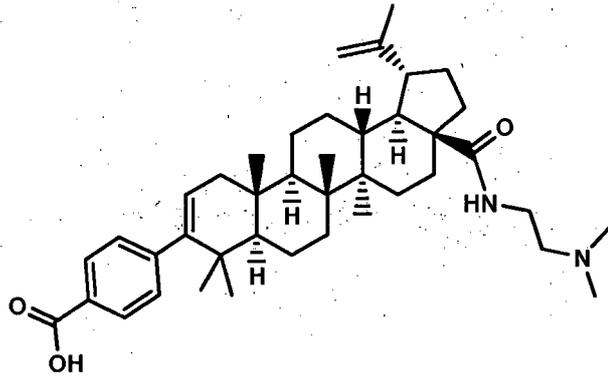
35 7. Un compuesto de acuerdo con la 1 que incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en:

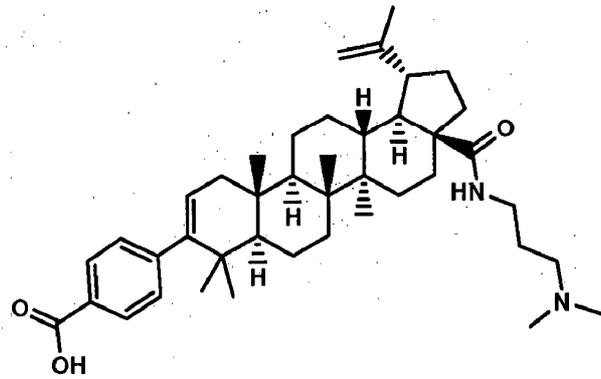
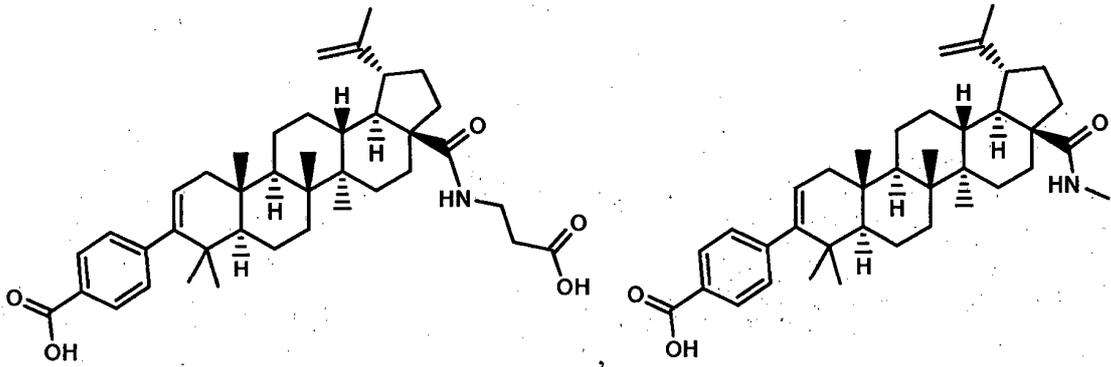


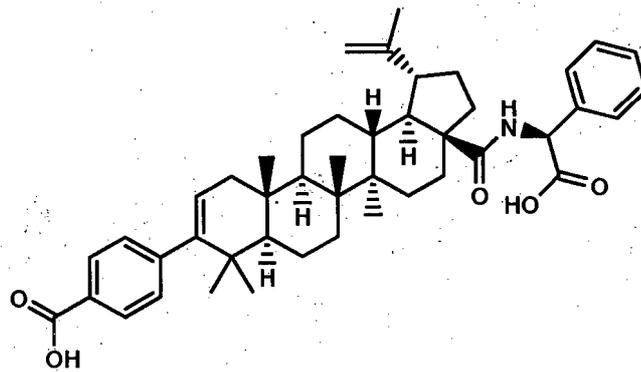
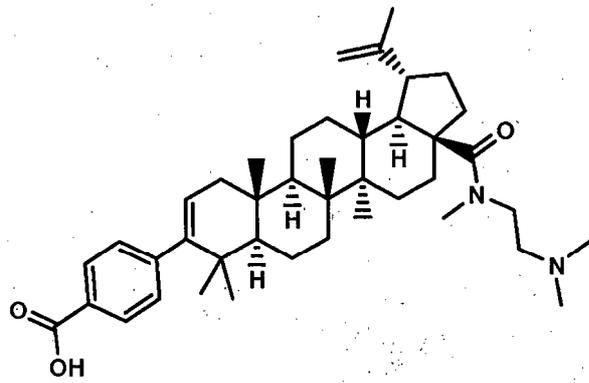
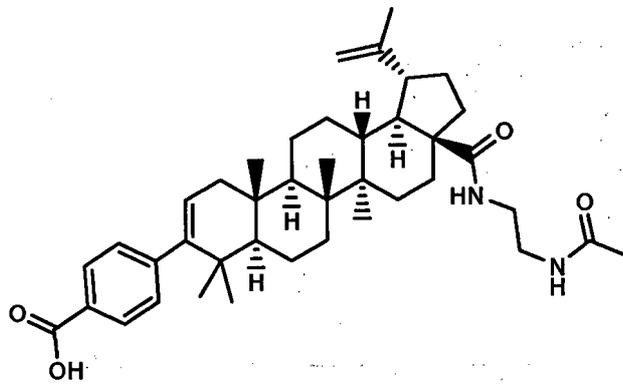
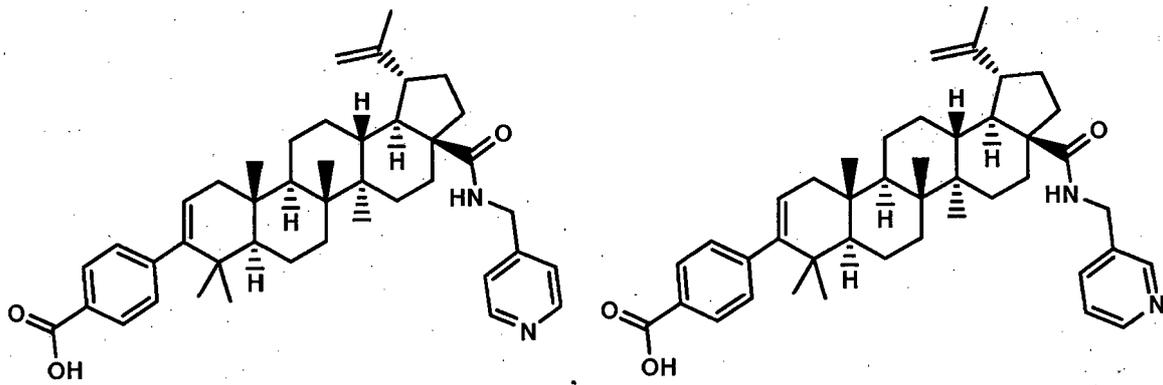


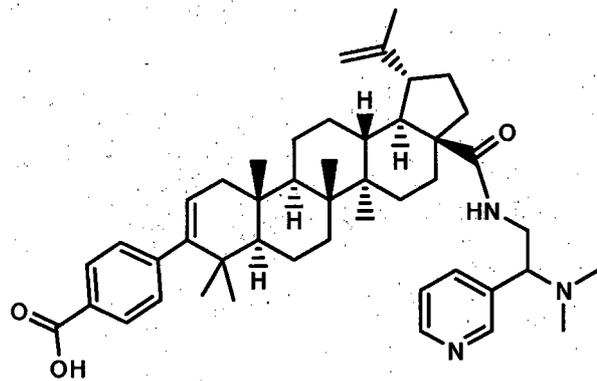
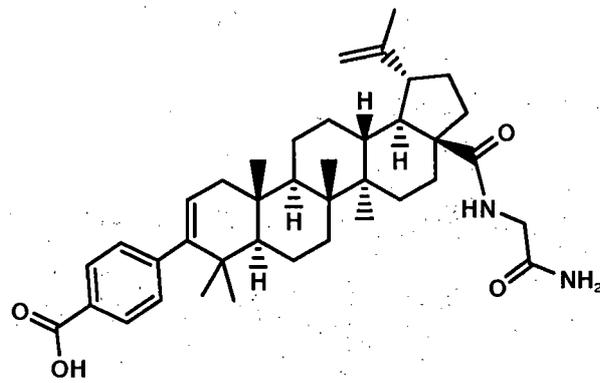
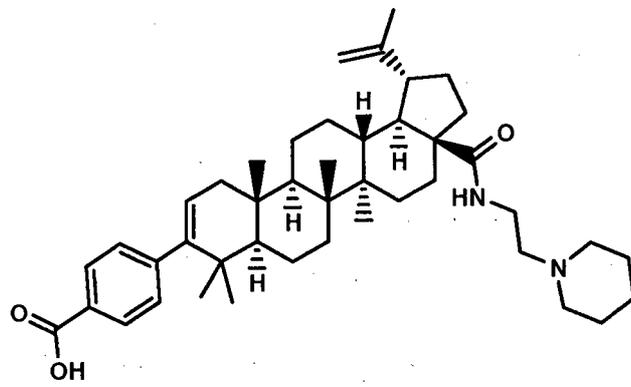
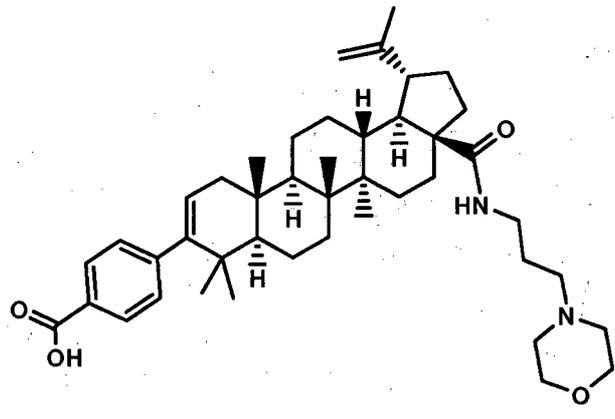


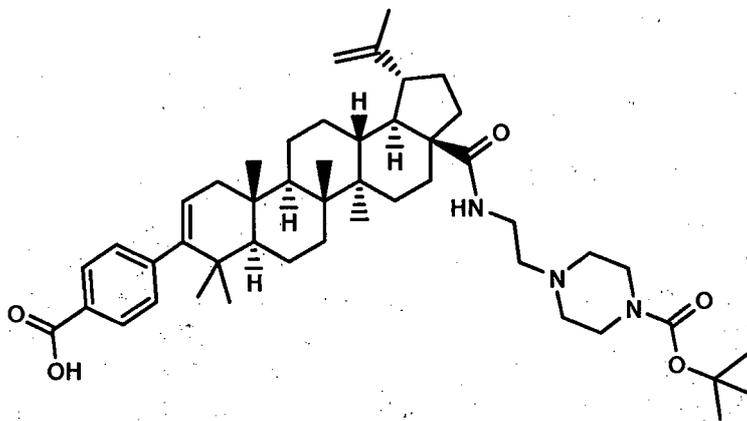
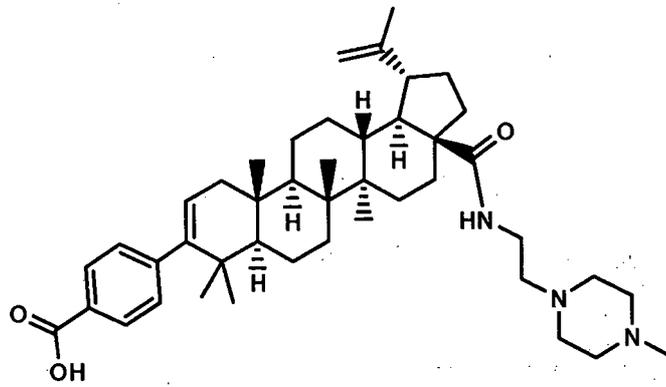
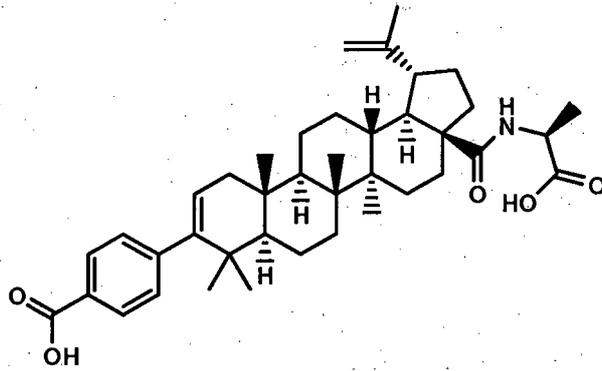
5



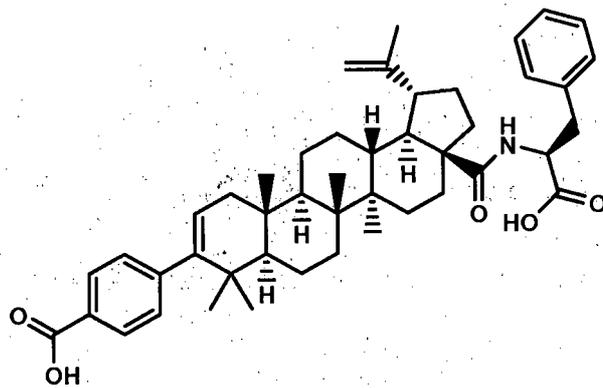


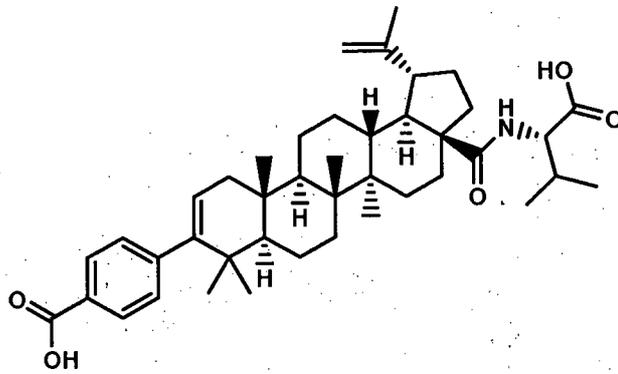
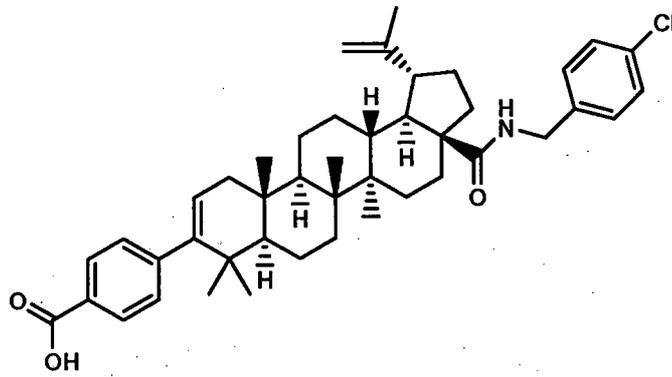
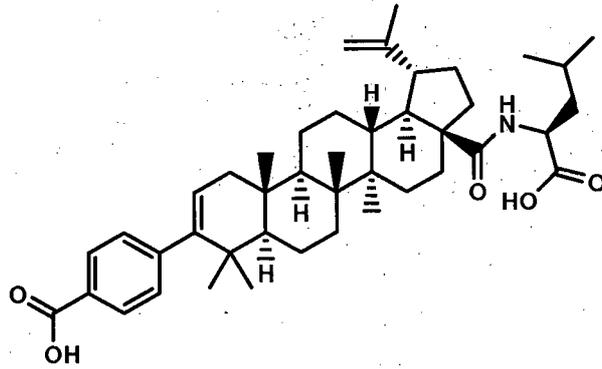




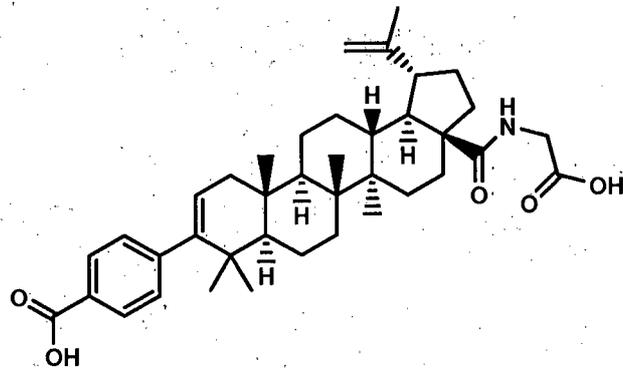


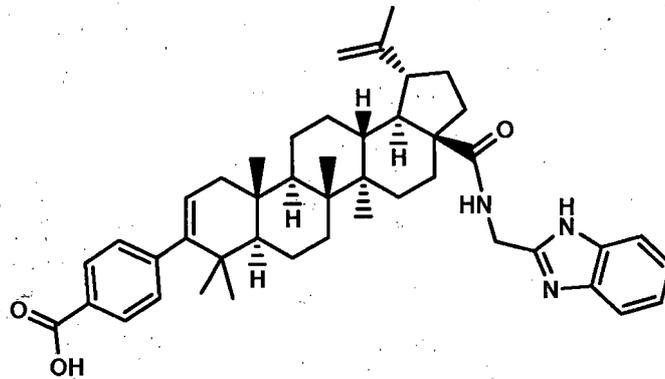
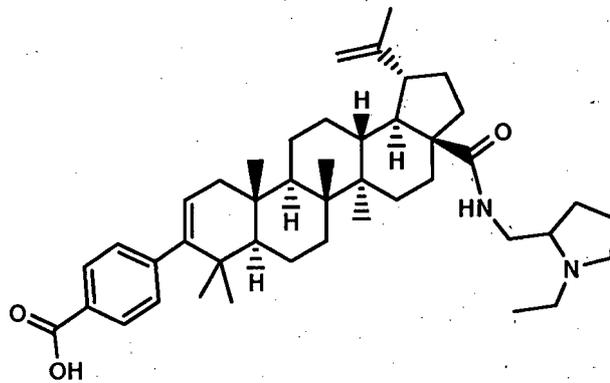
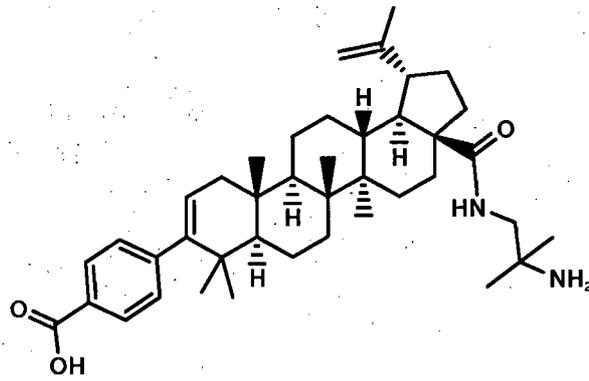
5



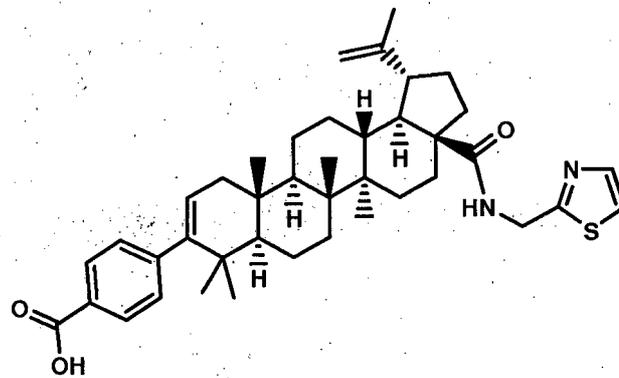


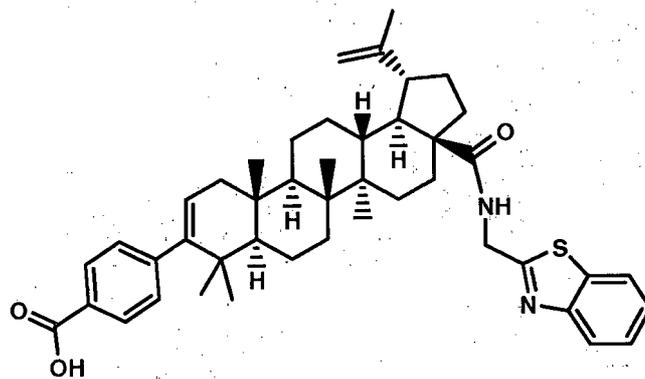
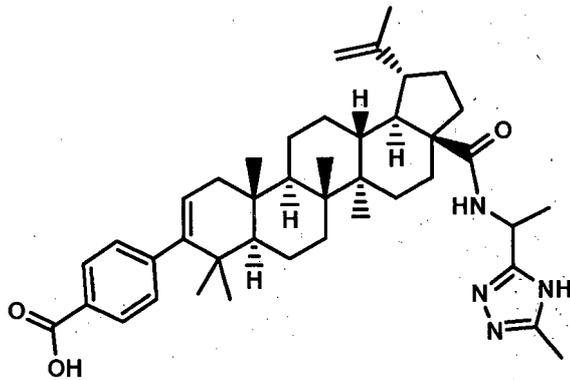
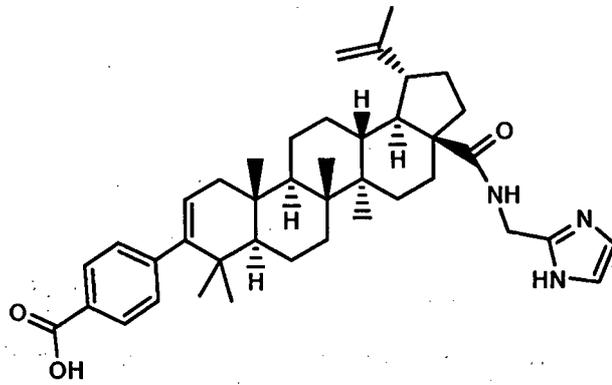
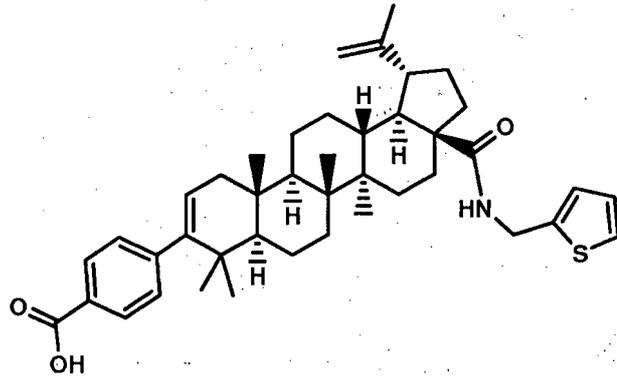
5



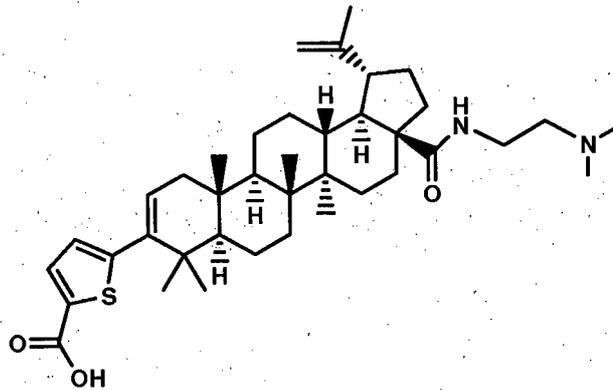
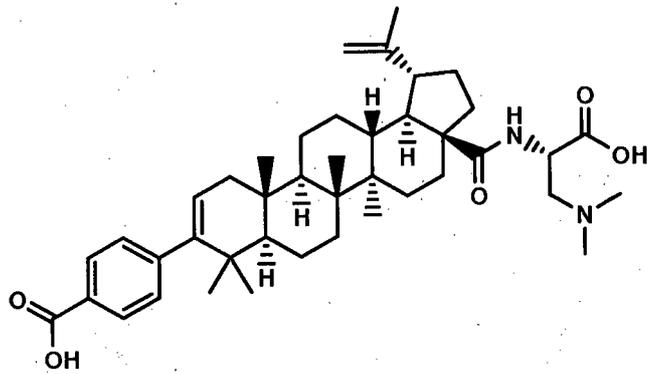
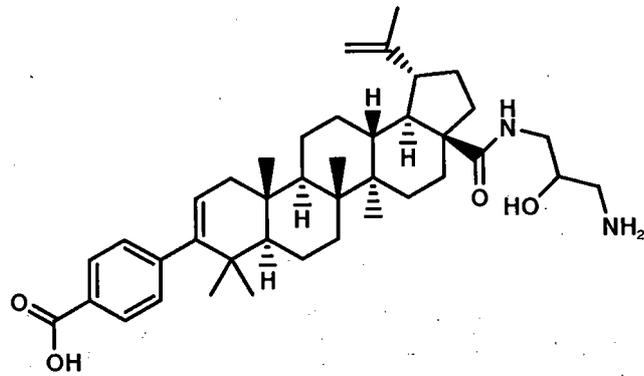
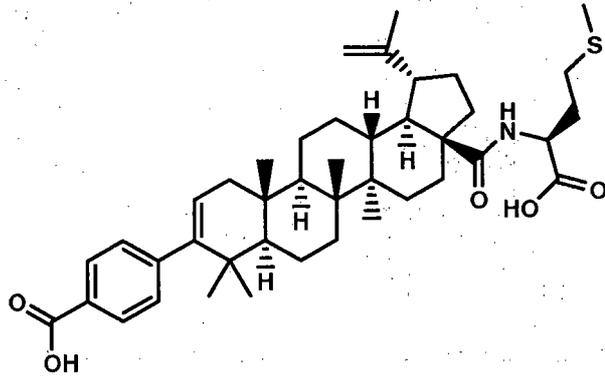


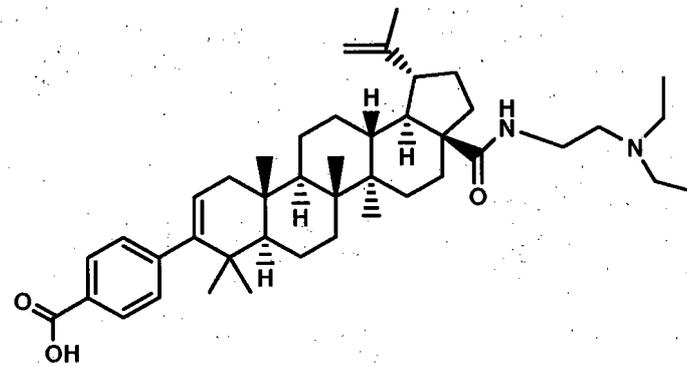
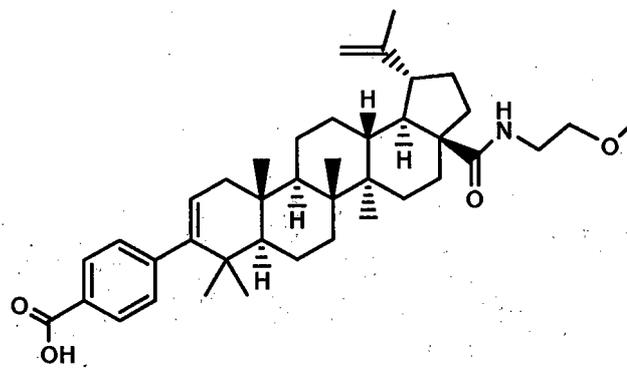
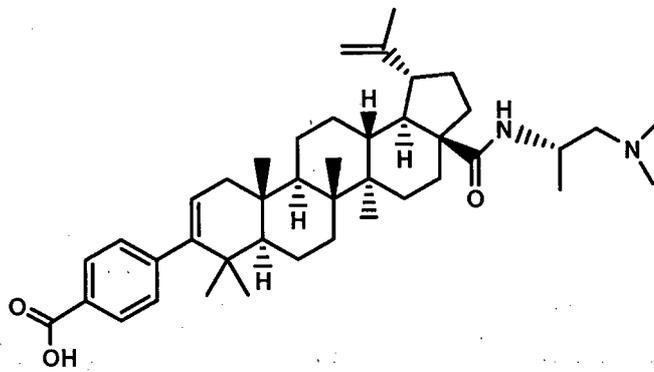
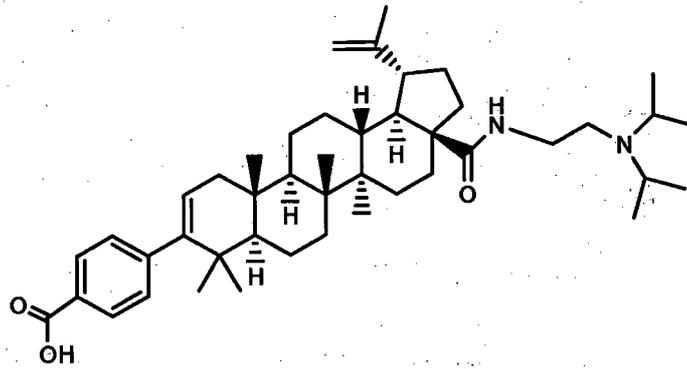
5

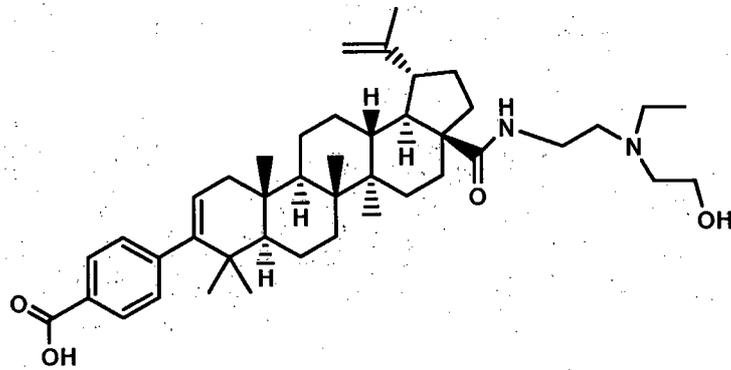
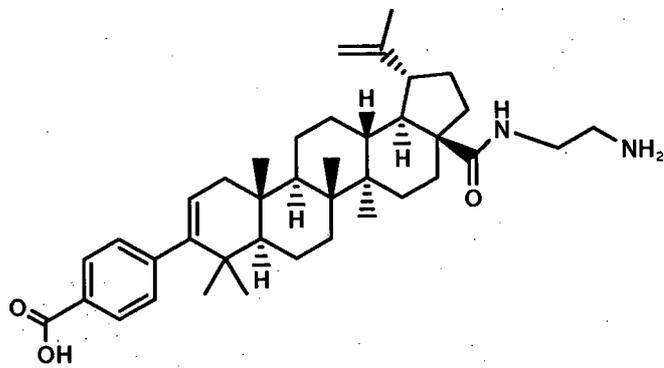
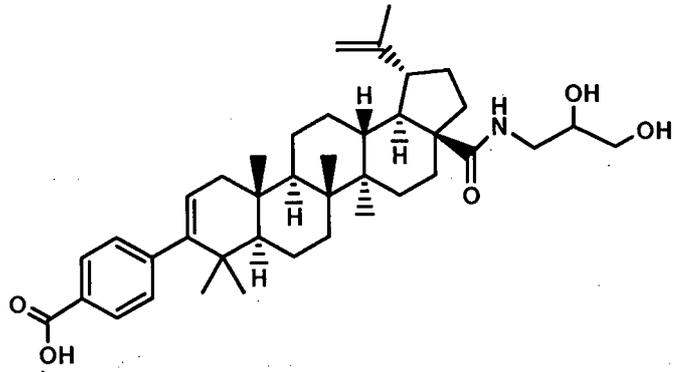


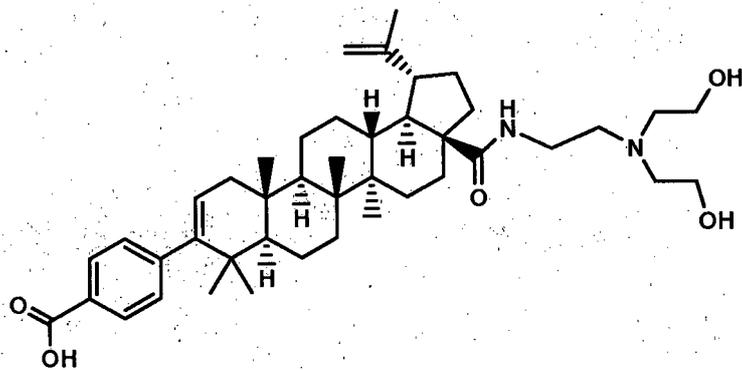
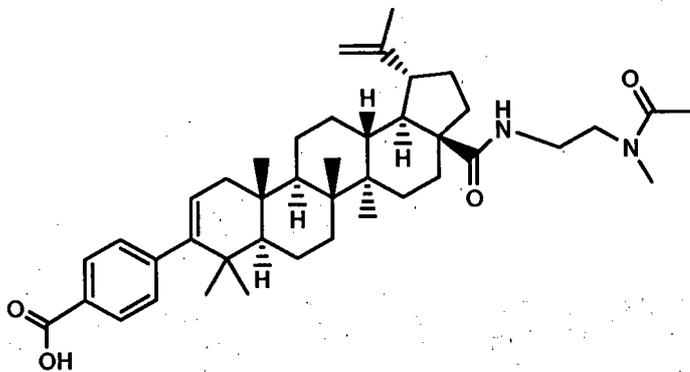
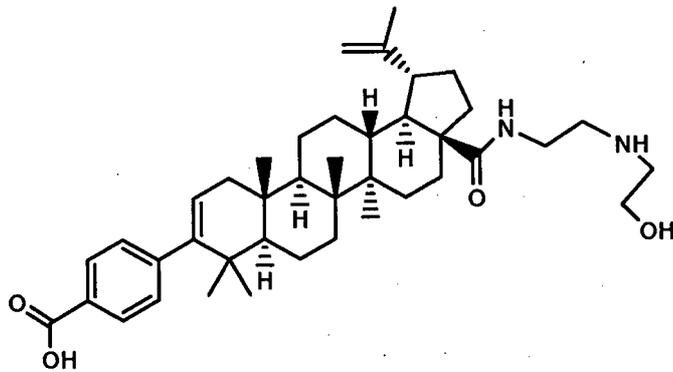
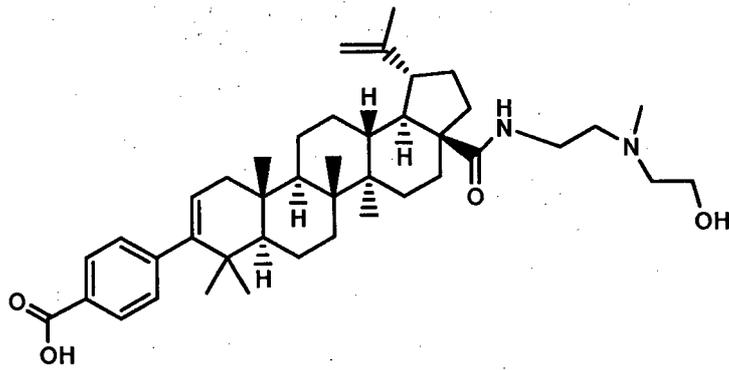


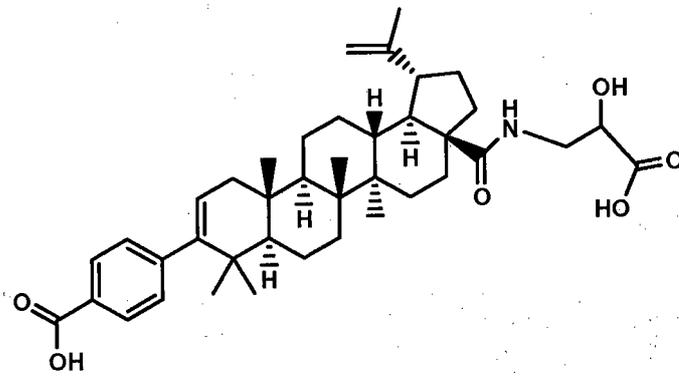
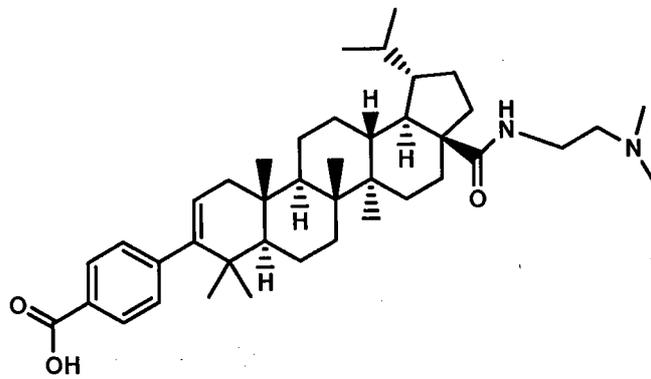
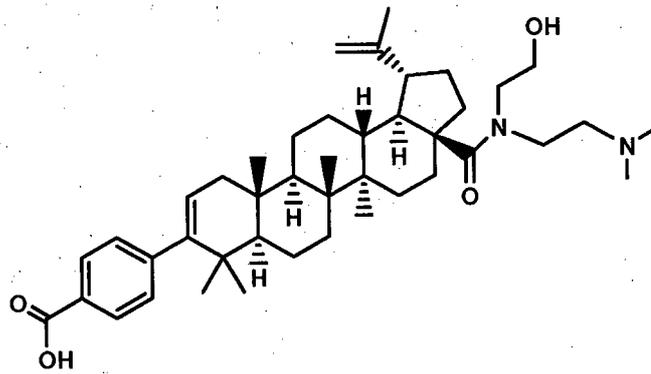
5



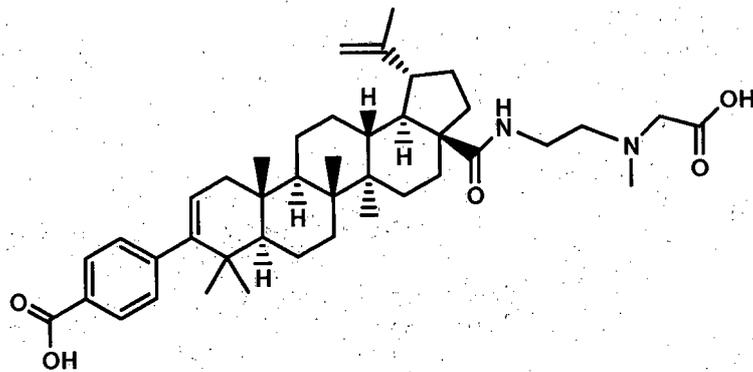


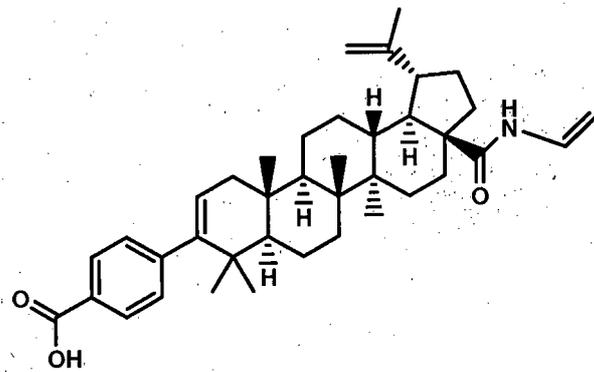
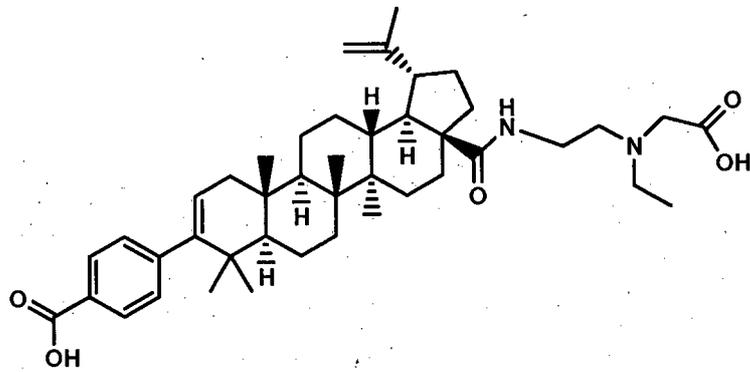
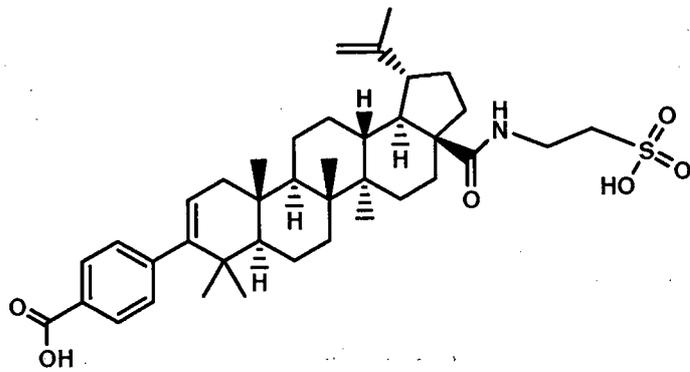
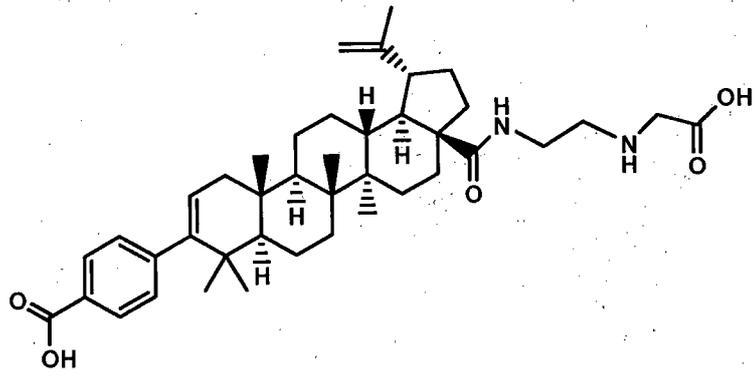


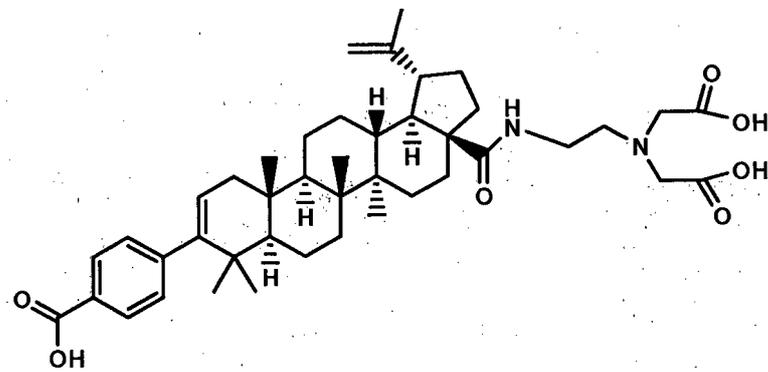
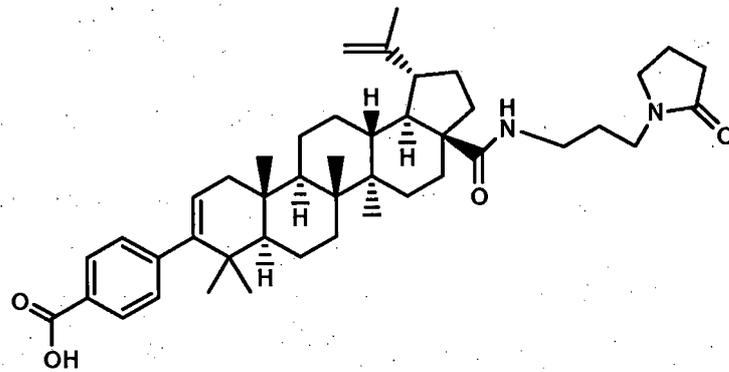
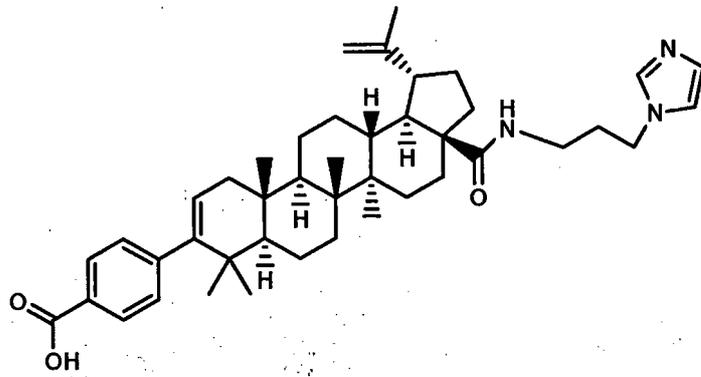
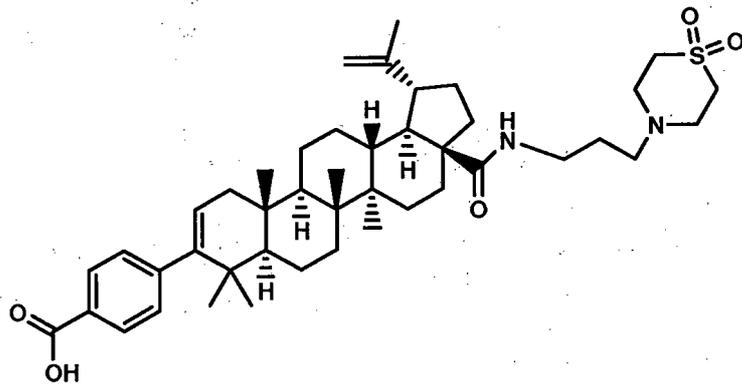


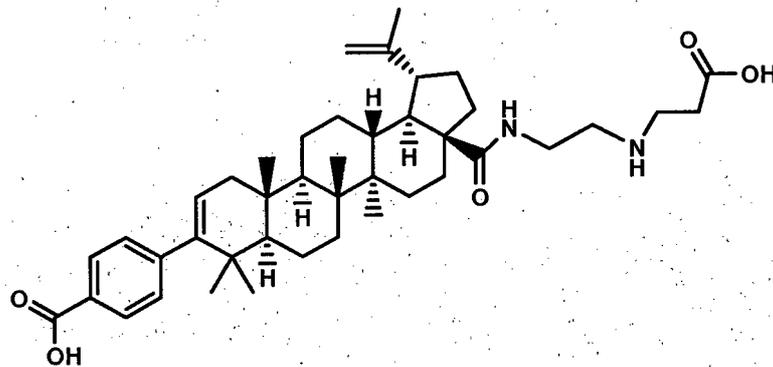
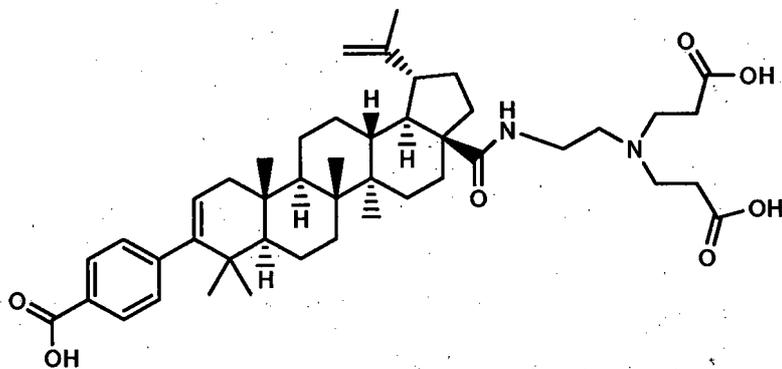
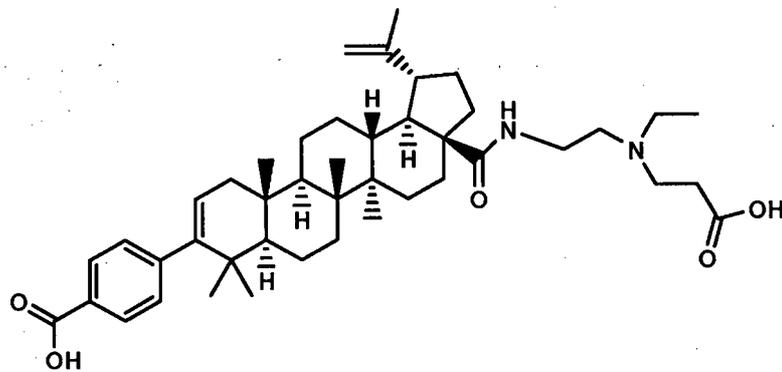
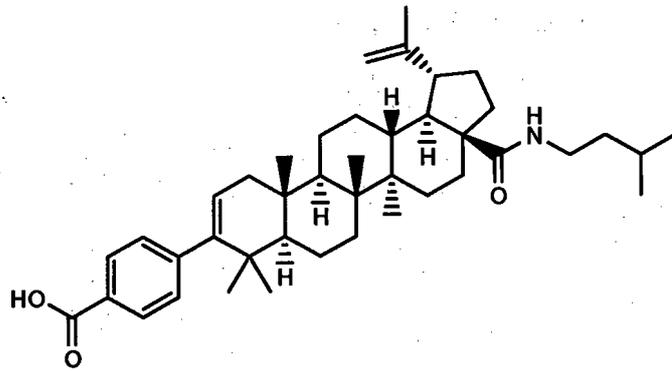


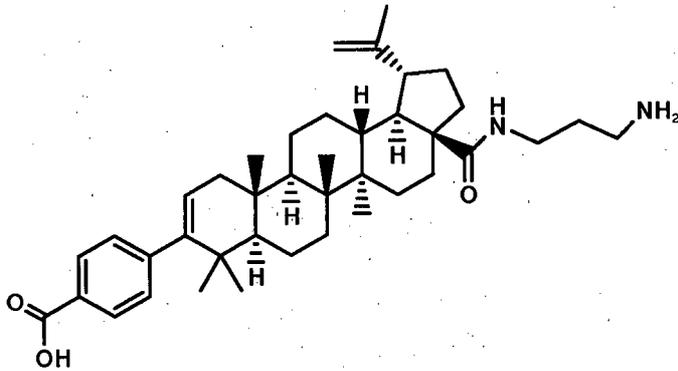
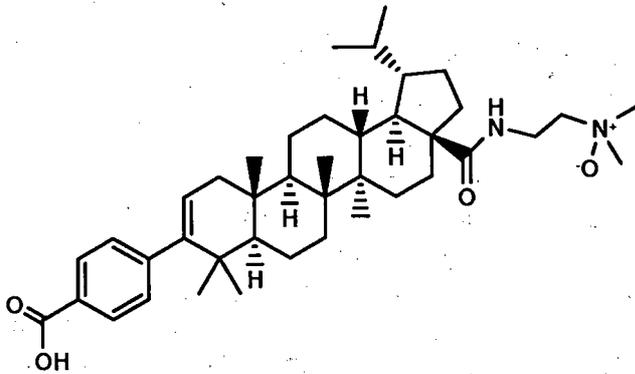
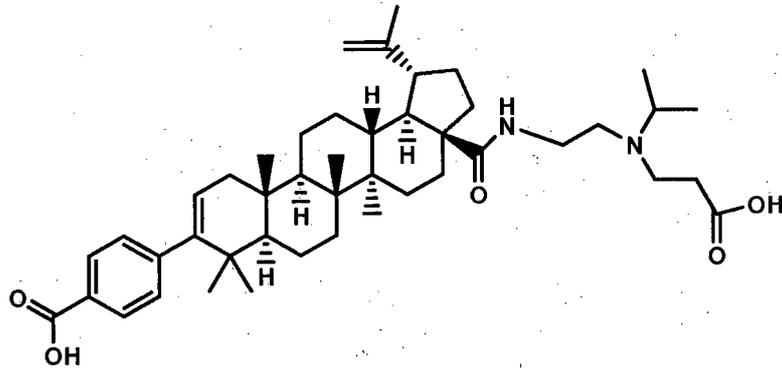
5



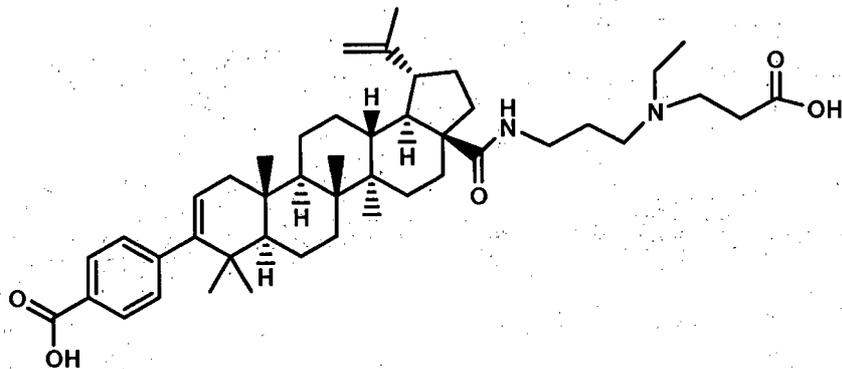


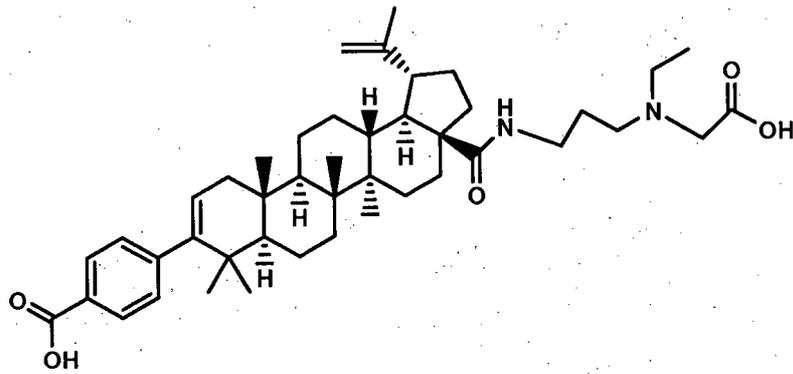
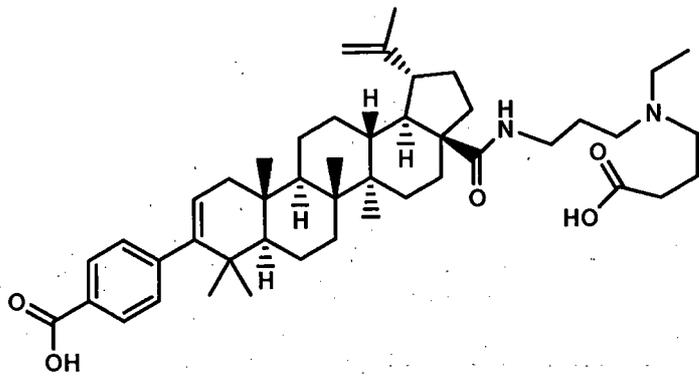
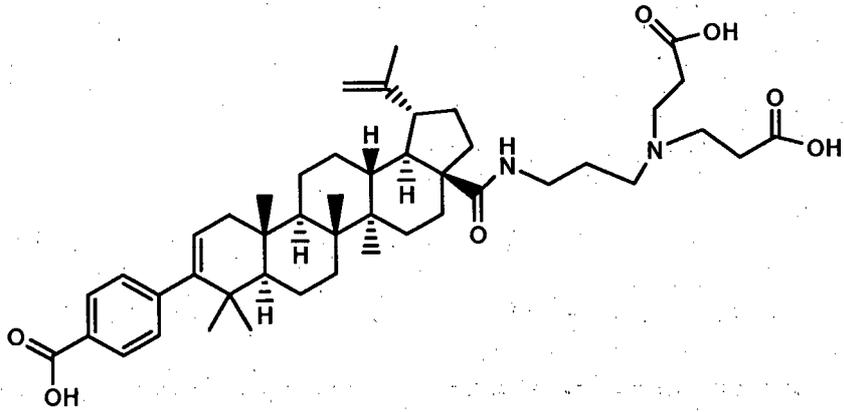




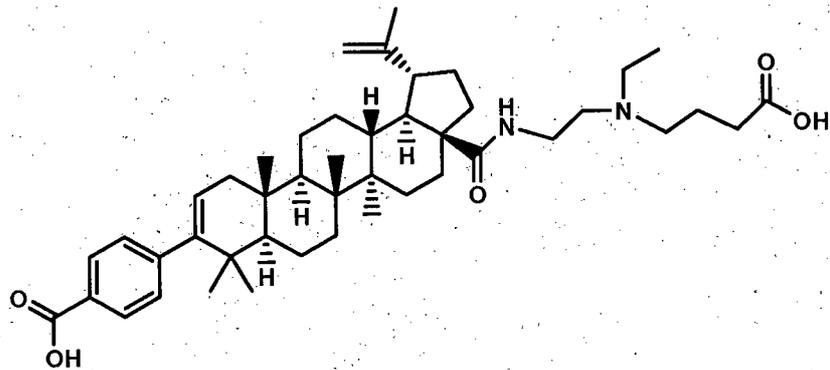


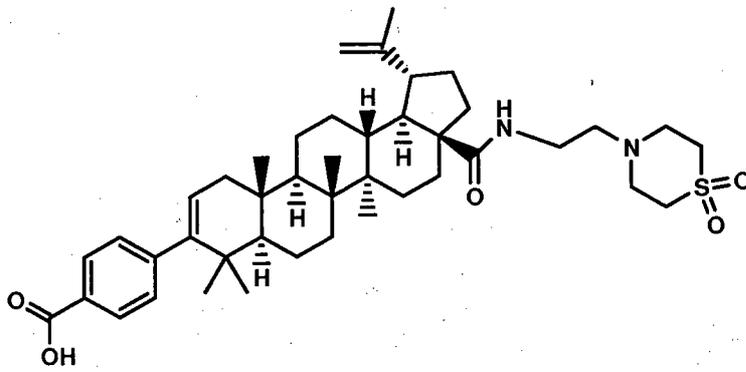
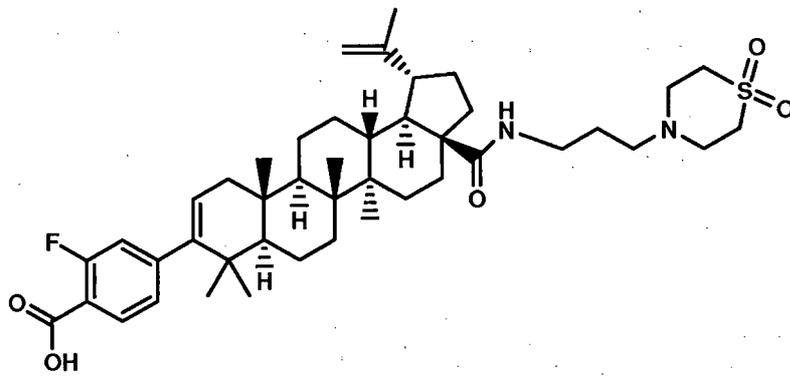
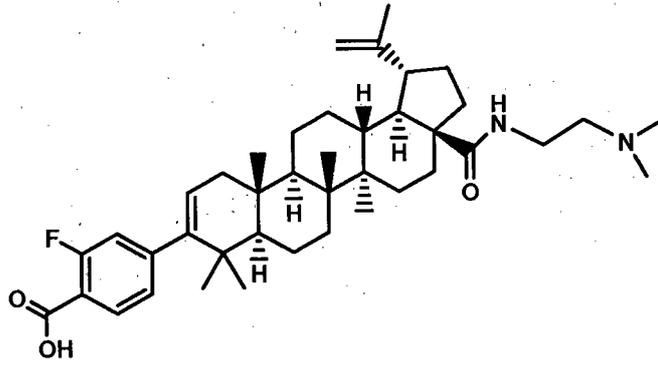
5



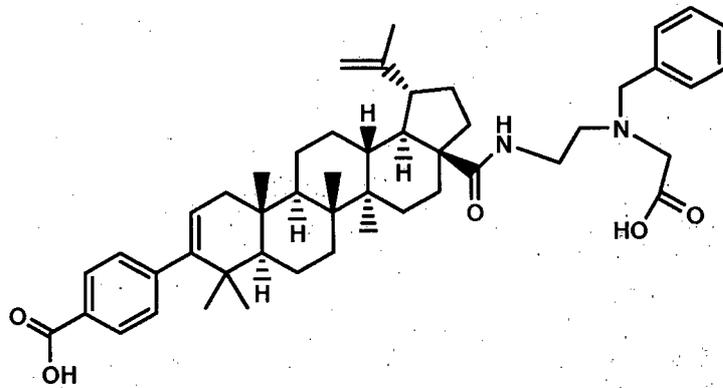


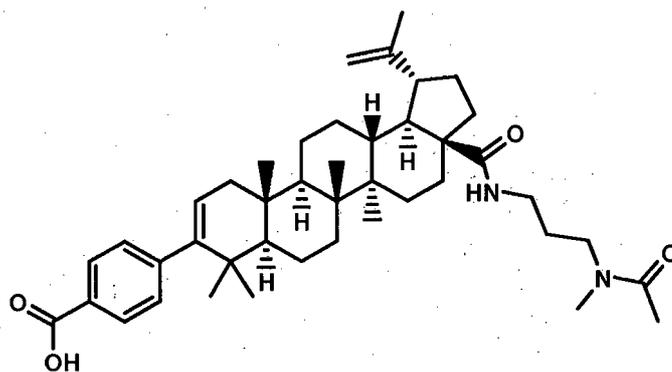
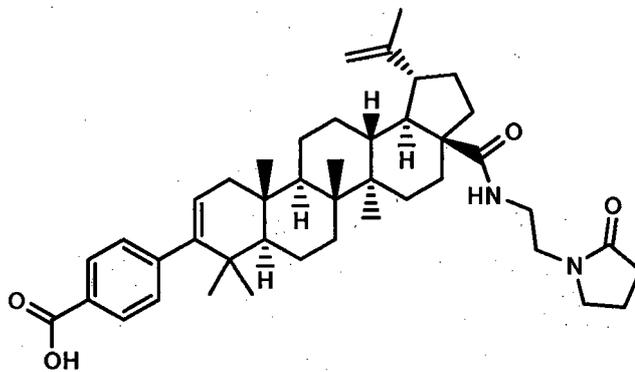
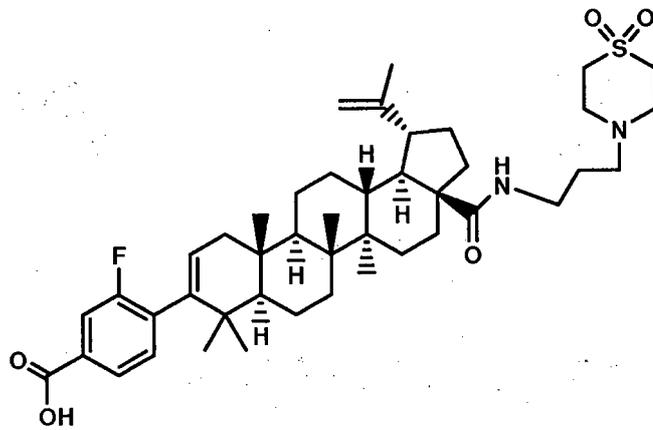
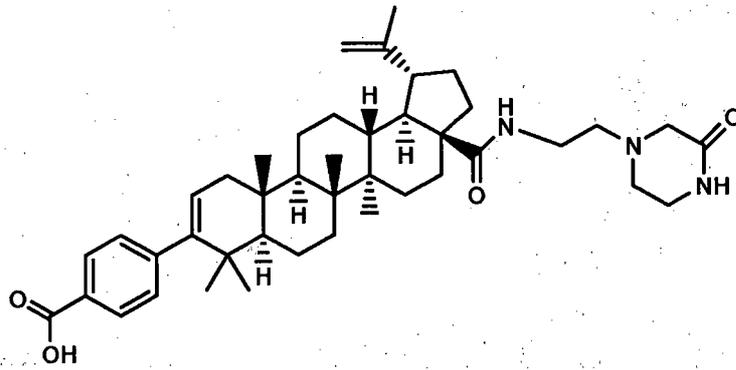
5

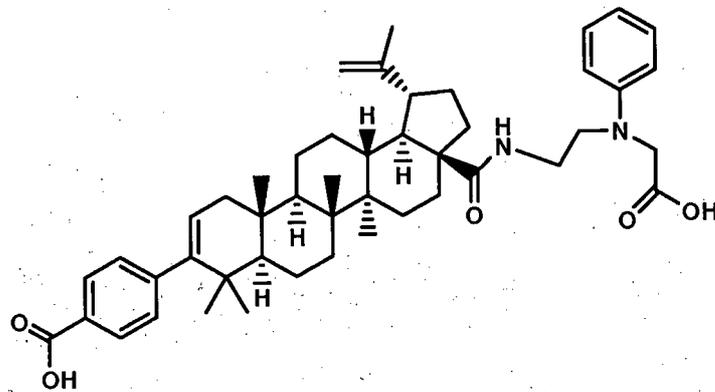
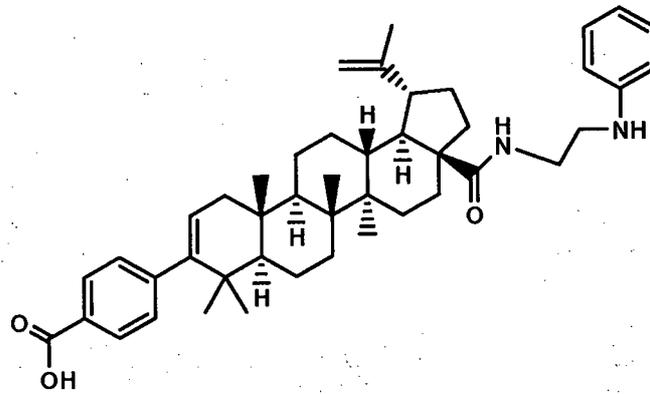
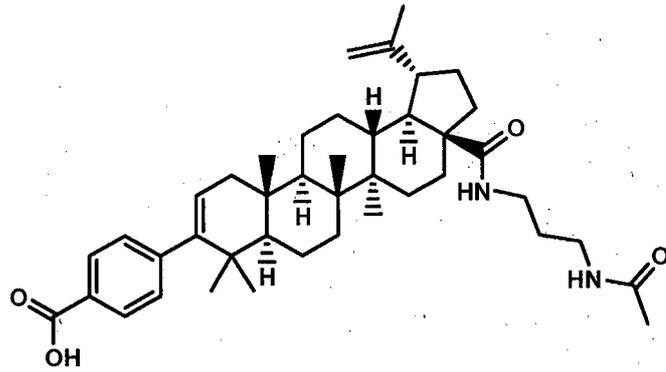




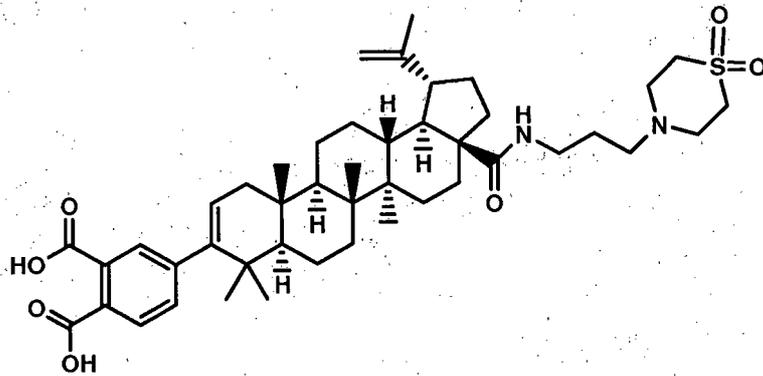
5

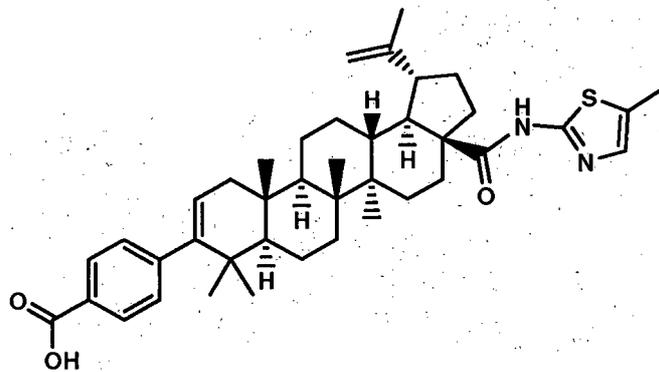
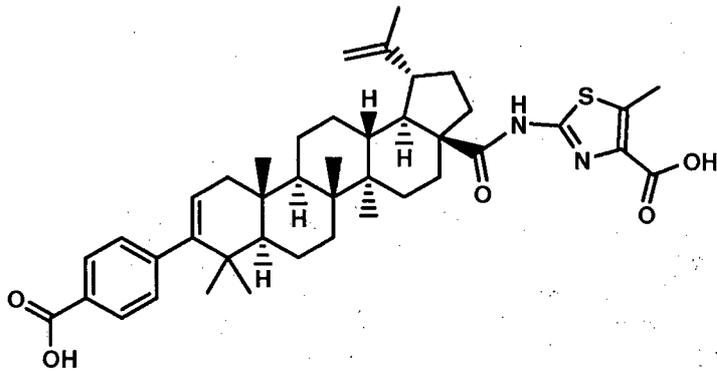
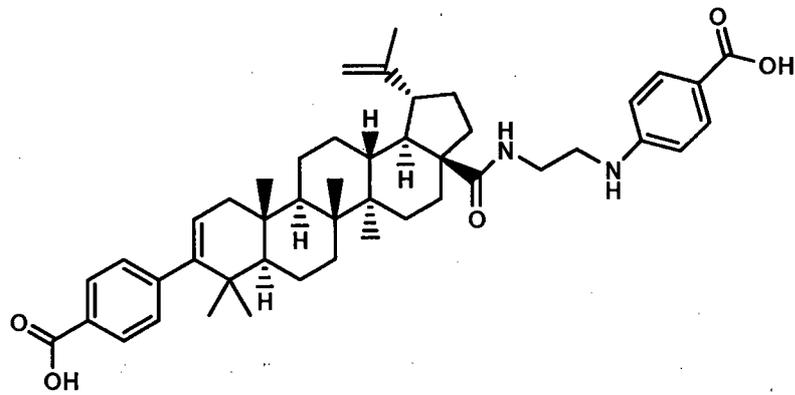
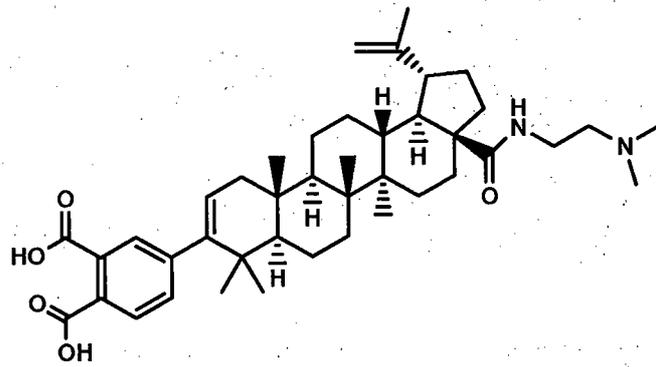


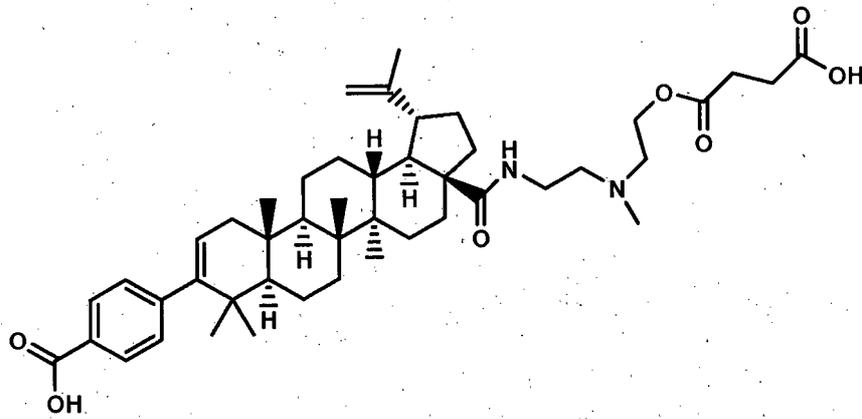
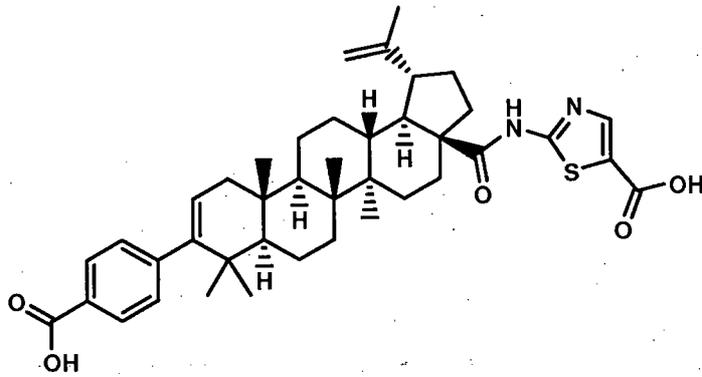
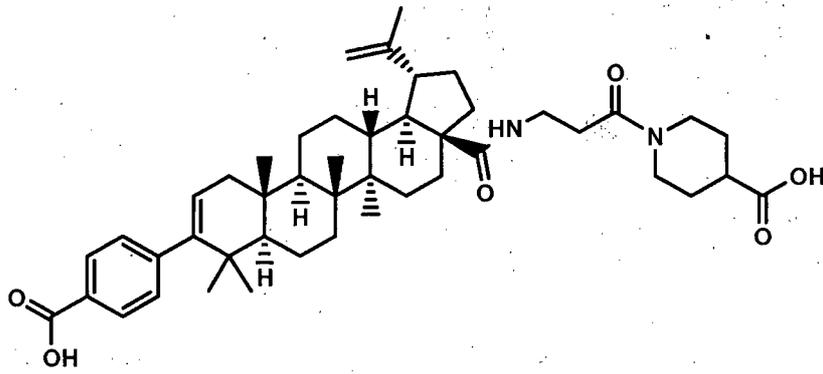




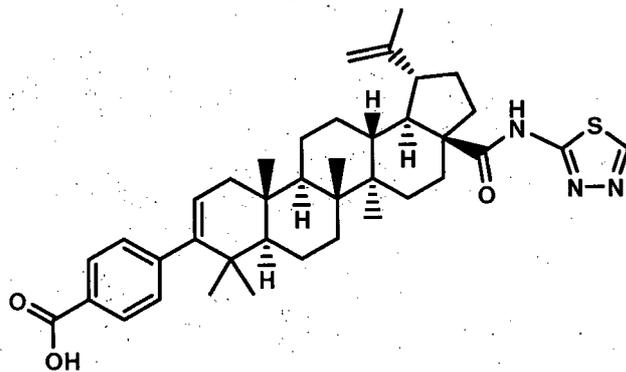
5

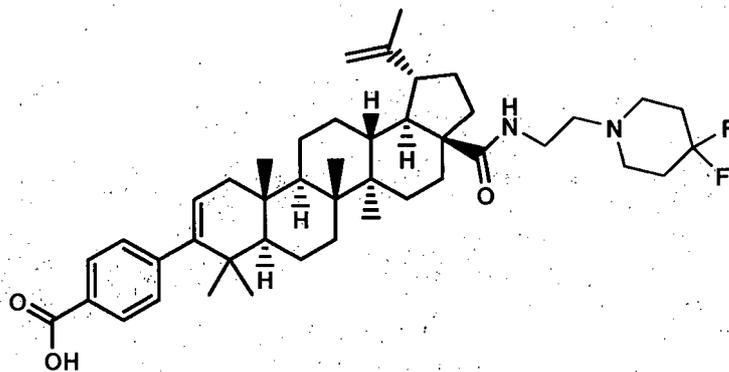
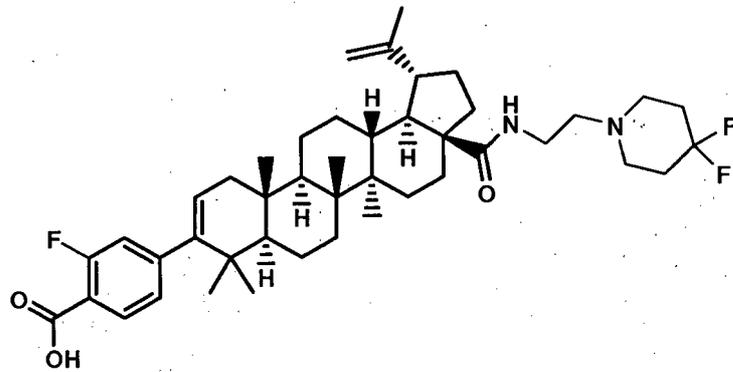
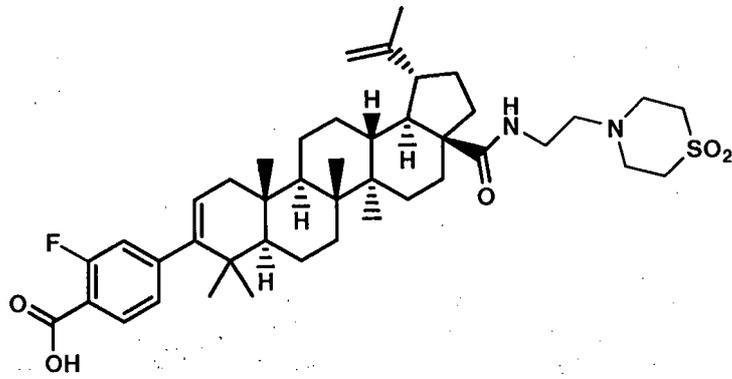
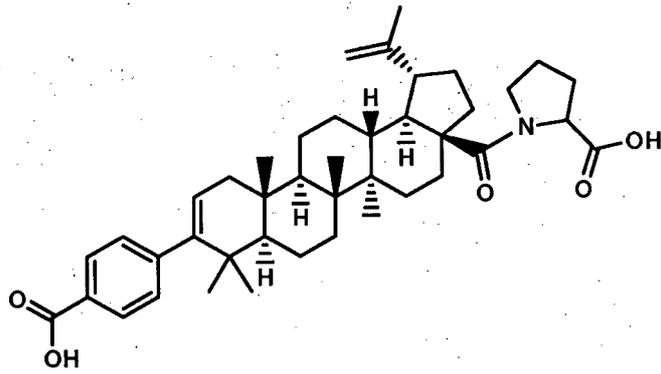


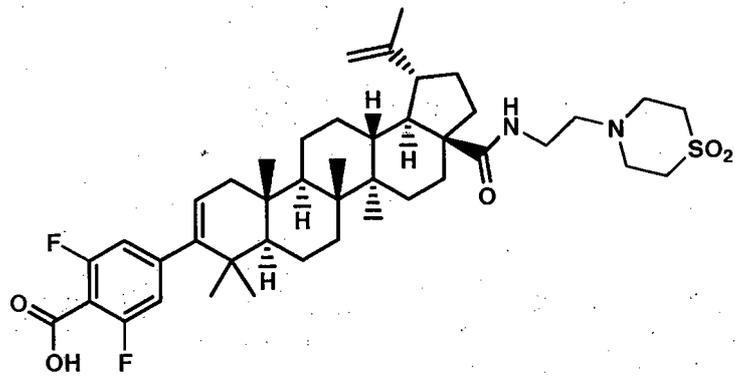
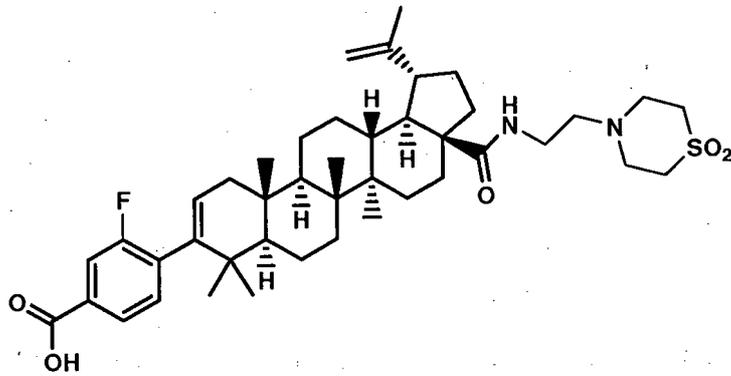
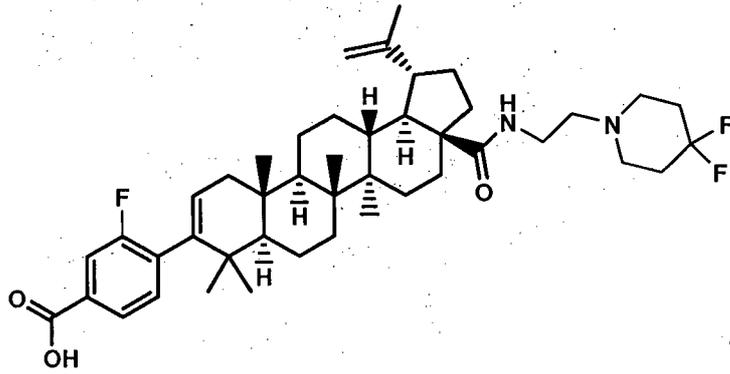




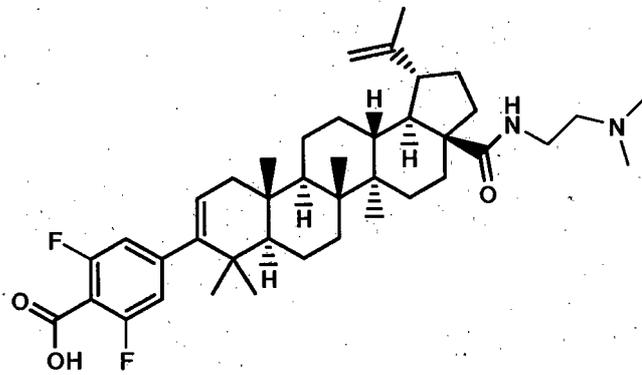
5

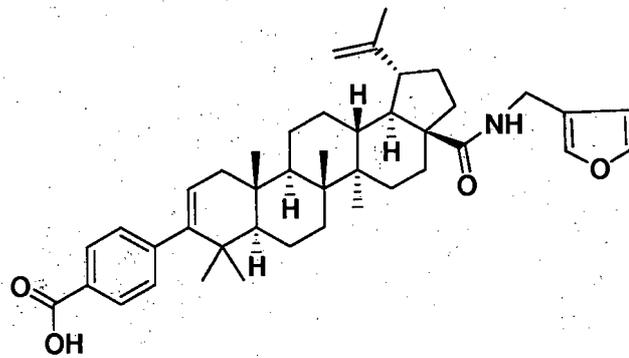
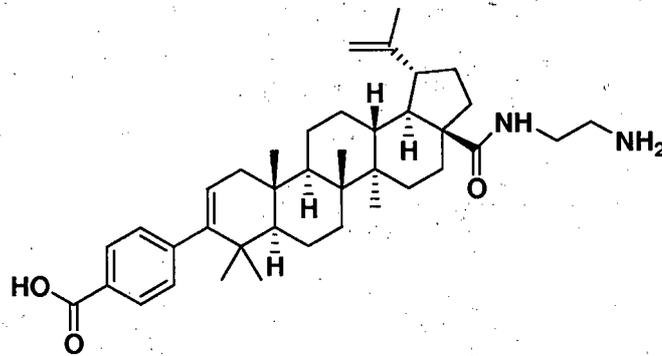
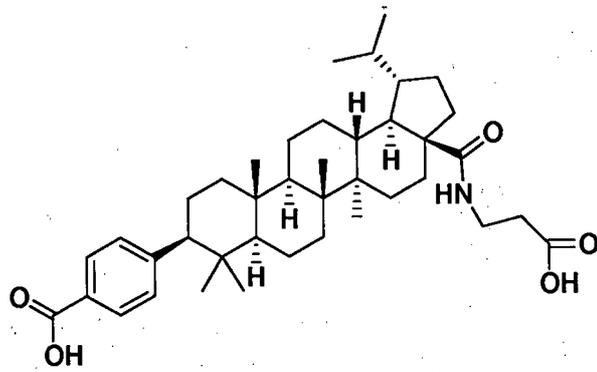
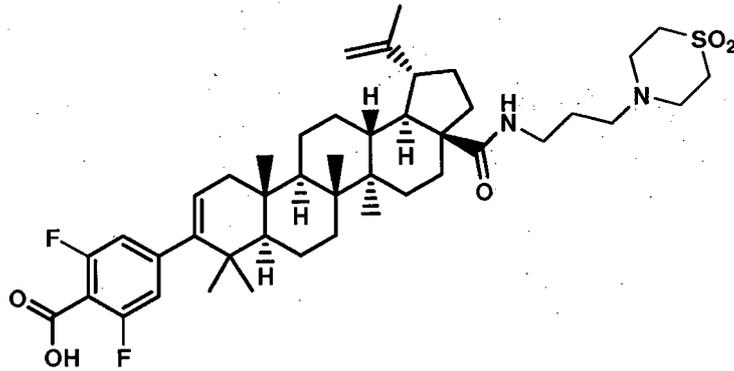


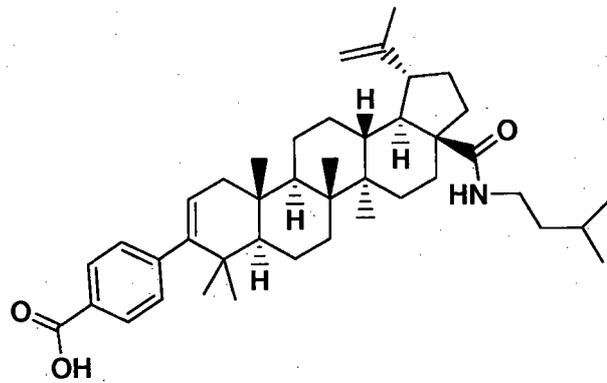
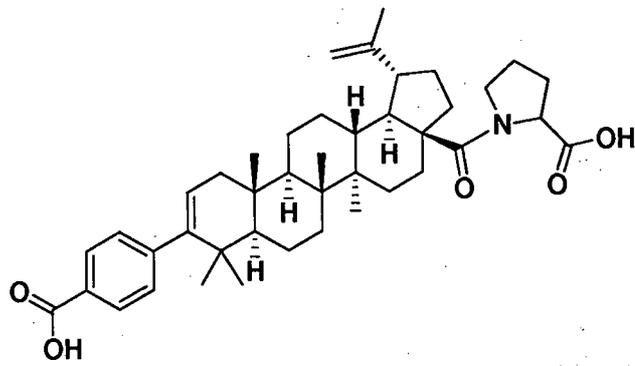
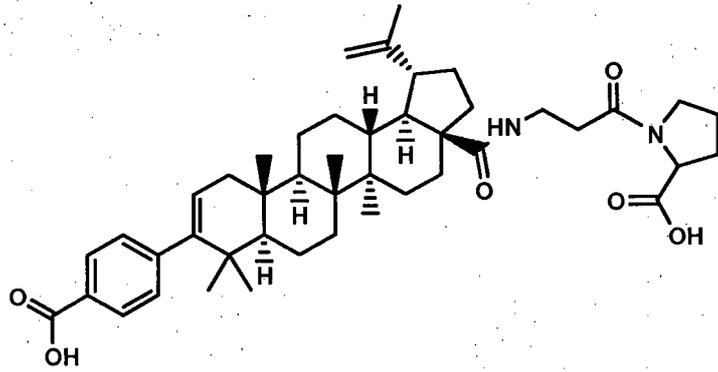




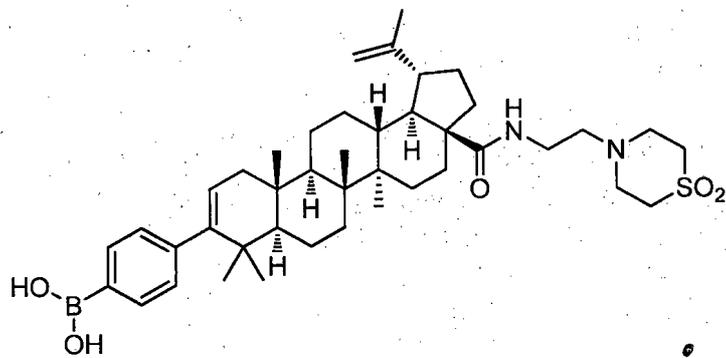
5



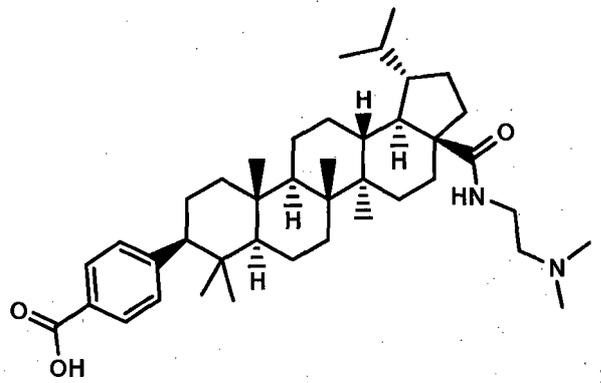
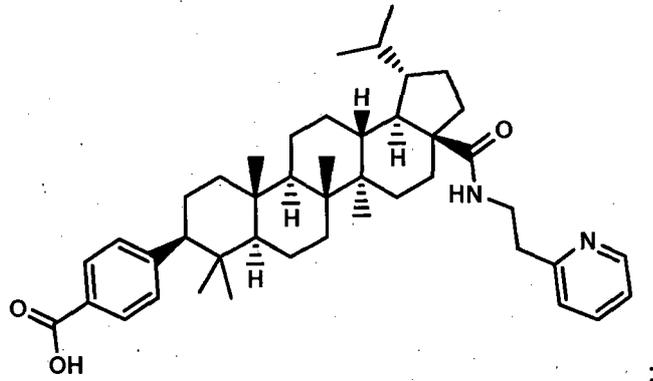




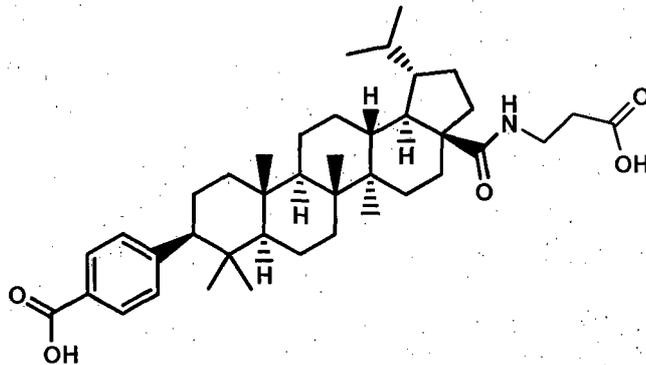
5 y



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables y que se selecciona del grupo que consiste en:

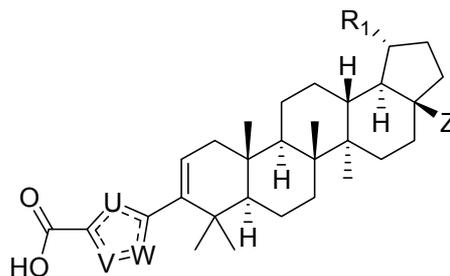


5 y



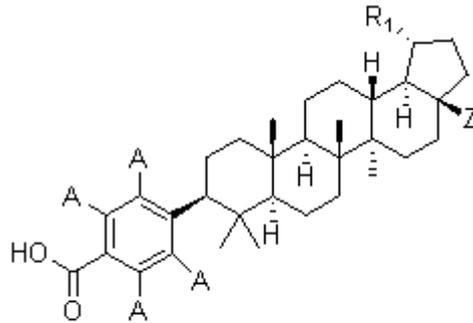
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que X es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura:

10



en donde cada uno de U, V y W se selecciona del grupo que consiste en C, N, O y S, siempre que al menos uno de U, V y W sea distinto de C; preferentemente en donde X se selecciona entre el grupo de los grupos de tiofeno, pirazol, isoxazol y oxadiazol; más preferentemente en donde X es tiofeno.

- 5 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X es un grupo fenilo e Y es COOH en la posición para de acuerdo con la siguiente Fórmula IIa siguiente:

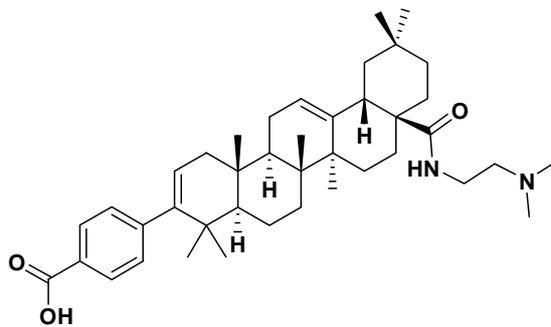
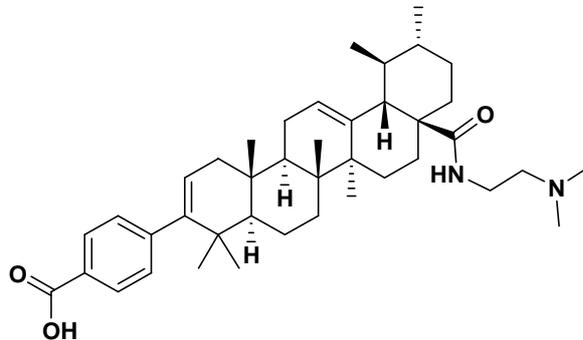


Fórmula IIa

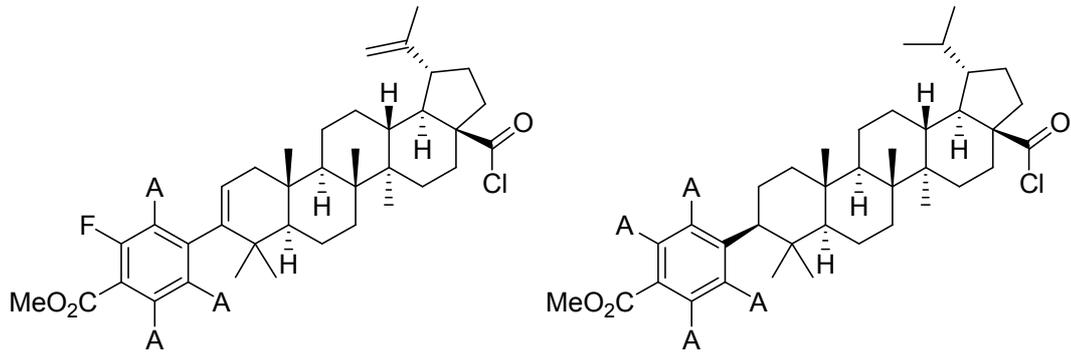
- 10 en donde A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₃ y -C₁₋₃ alcoxi, y en donde -halo se selecciona del grupo de -flúor y -cloro.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la Fórmula III.

- 15 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona del grupo que consiste en:



20



y

