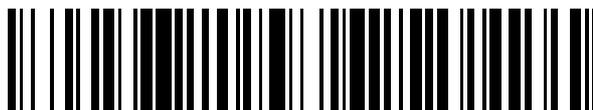


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 684**

51 Int. Cl.:

C07C 69/753 (2006.01)

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12856832 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2791102**

54 Título: **Derivados de propenoato de betulina**

30 Prioridad:

14.12.2011 WO PCT/CN2011/002105

21.12.2011 WO PCT/CN2011/002159

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

28.09.2016

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centerville
Road, Suite 400
Wilmington DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**HAN, NIANHE;
JOHNS, BRIAN ALVIN y
TANG, JUN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 584 684 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de propenoato de betulina

Referencia cruzada a las patentes y solicitudes de patentes relacionadas

5 La presente es una Solicitud de Tratado de Cooperación de Patente y reivindica beneficio de prioridad respecto a la Solicitud de Patente de Tratado de Cooperación de Patentes Chinas n.º PCT/CN2011/002105, presentada el 14 de diciembre de 2011, y la Solicitud de Patente de Tratado de Cooperación de Patentes Chinas n.º PCT/CN2011/002159, presentada el 21 de diciembre de 2011.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos de derivados de propenoato, composiciones farmacéuticas y tales compuestos para su uso en (i) inhibición de la replicación de VIH en un sujeto infectado con VIH, o (ii) tratamiento de un sujeto infectado con VIH, mediante administración de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

15 En la actualidad, la supresión a largo plazo de la replicación vírica con fármacos antiretrovíricos es la única opción para el tratamiento de infección por VIH-1. Hasta la fecha, se ha demostrado que un número de fármacos aprobados aumenta en gran medida la supervivencia del paciente. No obstante, los regímenes terapéuticos conocidos como terapia antiretroviral altamente activa (HAART), con frecuencia, son complejos ya que se debe administrar una combinación de fármacos diferentes al paciente con el fin de evitar la emergencia rápida de variantes de VIH-1 resistentes a fármacos. A pesar del impacto positivo de HAART sobre la supervivencia del paciente, todavía puede ocurrir la resistencia a fármacos.

20 La emergencia de aislados de VIH-1 resistente a múltiples fármacos (MDR) tiene serias consecuencias clínicas y se debe evitar con un nuevo régimen de fármacos, conocido como terapia de rescate. Las recomendaciones actuales sugieren que la terapia de rescate incluya al menos dos, y preferentemente tres, fármacos completamente activos. Normalmente, las terapias de primera línea combinan de tres a cuatro fármacos destinados a enzimas RT víricas y proteasa (PR). Una opción de la terapia de rescate consiste en administrar combinaciones diferentes de fármacos a partir de la misma clase mecánica que permanece activa frente a los aislados resistentes. No obstante, las opciones para este enfoque, con frecuencia limitado, como mutaciones resistentes con frecuencia confieren una amplia resistencia cruzada frente a diferentes fármacos en la misma clase. Las estrategias terapéuticas alternativas han llegado a estar disponibles con el desarrollo de inhibidores de fusión, entrada e integrasa (IN). No obstante, la resistencia a las tres clases de fármacos se ha presentado tanto *in vitro* como *in vivo*. El tratamiento sostenido satisfactorio de pacientes infectados con VIH-1 con fármacos antiretrovíricos, por tanto, requiere el desarrollo continuado de fármacos nuevos y mejorados con nuevos objetivos y mecanismos de acción.

30 El precursor de poliproteína Gag de VIH (Pr55Gag), que está formado por cuatro dominios de proteína - matriz (MA), cápside (CA), nucleocápside (NC) y p6 y dos péptidos espaciadores, SP1 y SP2, representa un nuevo agente terapéutico. Aunque la escisión de la poliproteína Gag juega un papel central en la progresión de la producción de partículas víricas infecciosas, hasta la fecha, no se ha aprobado ningún fármaco antiretroviral para este mecanismo.

40 En la mayoría de los tipos celulares, tiene lugar el ensamblaje en la membrana de plasma, y el dominio MA de Gag actúa de mediación de la unión con la membrana. El ensamblaje se completa mediante gemación de la partícula inmadura a partir de la célula. De manera concomitante con la liberación de las partículas, el PR codificado víricamente provoca la escisión de Gag para dar lugar a cuatro dominios de proteínas maduras, MA, CA, NC y p6, y los dos péptidos espaciadores, SP1 y SP2. Gag-Pol también se escinde mediante PR, liberando las enzimas víricas PR, RT e IN. El procesado proteolítico de Gag induce una re-ordenación morfológica dentro de la partícula, conocida como maduración. La maduración convierte la partícula inmadura con forma de donut en un virión maduro, que contiene un núcleo cónico condensado formado por una cubierta de CA que rodea el genoma de ARN vírico en un complejo con NC y las enzimas víricas RT y IN. La maduración prepara al virus para la infección de nuevas células y resulta absolutamente esencial para la capacidad infecciosa de las partículas.

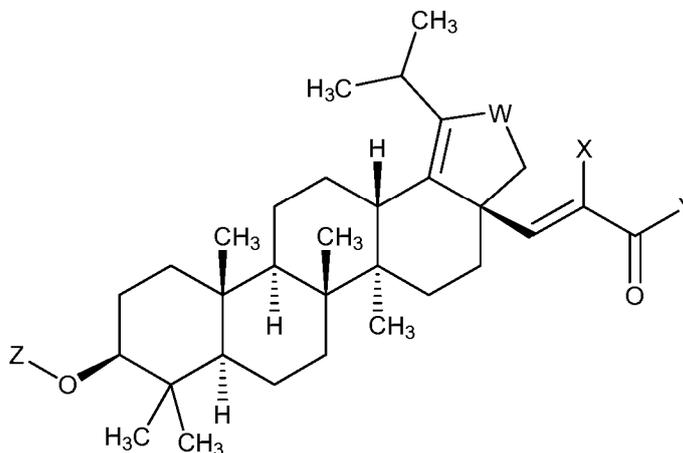
45 Bevirimat (PA-457) es un inhibidor de maduración que inhibe la etapa final en el procesado de Gag, la conversión de cápside -PS1 (p25) en cápside, que se requiere para la formación de las partículas víricas infecciosas. Bevirimat tiene actividad ART-resistente y VIH de tipo salvaje, y se ha demostrado la sinergia con antiretrovíricos de todas las clases. Bevirimat redujo la carga vírica de VIH de media 1,3 log₁₀/ml en pacientes que lograron concentraciones mínimas de ≥ 20 µg/ml y que no tuvieron ninguno de los polimorfismos Gag de línea base clave en Q369, V370 o T371. No obstante, los usuarios de Bevirimat con polimorfismos de Gag en Q369, V370 o T371 demostraron reducciones de carga significativamente más bajas que los pacientes sin polimorfismos de Gag en estos puntos. El documento WO2008/057420 divulga derivados de terpeno adicionales útiles en el tratamiento de VIH.

55 Por tanto, sería un avance en la técnica descubrir compuestos alternativos que fueran eficaces para la prevención y/o tratamiento de las infecciones de VIH.

Sumario de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I:

(I)



Fórmula I

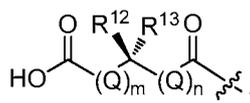
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

W está seleccionado entre -CH₂- o -C(=O)-;

X está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), NH₂, -CN, -C(O)R⁶, -(Q)_nR³, -alquilo(C₁-C₆)-N(R³)₂, -alquilo(C₁-C₆)-OR³-alcoxi(C₁-C₆) y amino-alquilo(C₁-C₆);

Y está seleccionado entre -NR¹R² o -OR⁵;

Z es

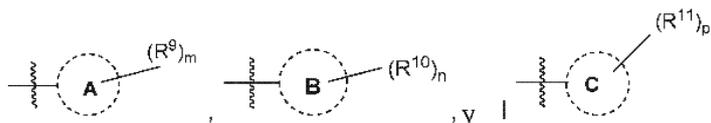


R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆)-N(R³)₂, -alquilo(C₁-C₆)-OR³;

R² está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂) y -(Q)_nR³;

R¹ y R² pueden opcionalmente unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 12 miembros, que contiene cada uno independientemente de uno a tres heteroátomos de -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)- o -SO₂-, y en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo puede también opcional e independientemente estar sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R³ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), -R⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴,



en la que:

A es arilo(C₅-C₁₄)

B está seleccionado entre heterociclo(C₂-C₉) o heteroarilo(C₂-C₉), presentando cada uno de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N o O y

C es cicloalquilo(C₃-C₈);

R⁴ se escoge independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈);

-CF₃, -OCF₃, -N(R⁵)₂, -(CH₂)_r-heterociclo, -C(O)OH, -C(O)NH₂, y -NO₂;

5 R⁵ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆) y cicloalquilo(C₃-C₈);

R⁶ es independientemente H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo, -OCF₃, -NR⁷R⁸, heterociclo, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(O)OH, -C(O)NH₂, en la que dos grupos R⁶ pueden opcionalmente juntarse además del átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

10 R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), -Q-arilo-(R⁴)_n, -NR¹⁴R¹⁵, -C(O)CH₃, en las que R⁷ y R⁸ pueden opcionalmente juntarse con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en el que el anillo heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

15 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halo, alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q, -OR³(R⁶)_q, nitro, -NR¹⁴R¹⁵, -SO₂R³, alquilo(C₁-C₆), -C(O)R⁷, -R¹YR³ y -CO(O)R², en la que cualesquiera dos de los grupos R⁹, R¹⁰ o R¹¹ pueden unirse opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂- y en la que el anillo cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴;

20 R¹² y R¹³ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -[C(R⁶)₂]_r-, -O[C(R⁶)₂]_r-, oxo, halo, -C(O)R⁷, -NR¹R² y -CO(O)R², en la que R¹² y R¹³ pueden opcionalmente juntarse además del carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, en las que el anillo cicloalquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹⁰;

25 R¹⁴ y R¹⁵ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q y -OR³(R⁶)_q, en las que R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos de -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

30 Q es -[C(R⁶)₂]_r;
m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y
35 r y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende a) el compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En un tercer aspecto, la presente invención va destinada a compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de VIH que comprende administrar a un paciente que lo padece una cantidad eficaz de compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de pacientes con VIH.

Descripción detallada de las realizaciones representativas

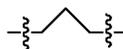
45 A lo largo de la presente solicitud, se hacen referencias a diversas realizaciones relativas a compuestos, composiciones y procedimientos. Se entiende que las diversas realizaciones descritas proporcionan una diversidad de ejemplos ilustrativos y no deberían interpretarse como descripciones de especies alternativas. En lugar de ello, debería apreciarse que las descripciones de las diversas realizaciones proporcionadas en la presente memoria pueden ser de alcance solapante. Las realizaciones comentadas en la presente memoria son simplemente ilustrativas y no se entiende que limiten el alcance de la presente invención.

50 Debe entenderse que la terminología usada en la presente memoria es con la finalidad de describir realizaciones particulares únicamente y no se pretende que limite el alcance de la presente invención. En la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, se hará referencia a un número de términos que deben definirse para que tengan los siguientes significados.

55 Según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado monovalente que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y, en algunas realizaciones, de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo(C_x-C_y)" se refiere a grupos alquilo que tienen de x a y átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales o ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), f-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo

$((\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-)$.

- 5 "Alquileo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y, en algunos casos, de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquileo($\text{C}_u\text{-C}_v$)" se refiere a grupos alquileo que tienen de u a v átomos de carbono. Los grupos alquileo incluyen grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, se entiende que "alquileo($\text{C}_1\text{-C}_6$)" incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, dimetileno, pentileno y similares. Como tal, el término "propileno" podría ejemplificarse por medio de la siguiente estructura:

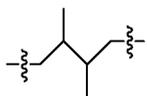


De igual forma, el término "dimetilbutileno" podría ejemplificarse mediante cualquiera de las siguientes tres estructuras o más:



10

p, o



Además, el término "alquileo($\text{C}_1\text{-C}_6$)" significa que incluye dichos grupos hidrocarbilo de cadena ramificada como ciclopropilmetileno, que podrían ejemplificarse mediante la siguiente estructura:



15

"Alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y en algunas realizaciones de 2 a 6 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 sitio de insaturación vinílica ($>\text{C}=\text{C}<$). Por ejemplo, alqueno($\text{C}_x\text{-C}_y$) se refiere a grupos alqueno que tienen de x a y átomos de carbono y se entiende que incluyen por ejemplo, etenilo, propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo y similares.

- 20 "Alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un enlace triple. El término "alquino también significa que incluye los grupos hidrocarbilo que tienen un triple enlace y un doble enlace. Por ejemplo, se entiende que alquino($\text{C}_2\text{-C}_6$) incluye etinilo, propinilo y similares.

25 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo se define en la presente memoria. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alqueno-C(O)-, alquino-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, arilo-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, y C(O)-heterocíclico-. Acilo incluye el "grupo acetilo" $\text{CH}_3\text{C(O)-}$.

"Acilamino" se refiere a los grupos $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ alquilo, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ cicloalquilo, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ alqueno, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ alquino, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ arilo, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ heteroarilo y $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ heterocíclico, en la que R^{20} es hidrógeno o alquilo.

- 30 "Aciloxi" se refiere a los grupos alquilo-C(O)O-, alqueno-C(O)O-, alquino-C(O)O-, arilo-C(O)O-, cicloalquilo-C(O)O-, heteroarilo-C(O)O- y -C(O)O-heterocíclico.

35 "Amino" se refiere al grupo $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ en el que R^{21} y R^{22} están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, $-\text{SO}_2$ -alquilo, $-\text{SO}_2$ -alqueno, $-\text{SO}_2$ -cicloalquilo, $-\text{SO}_2$ -arilo, $-\text{SO}_2$ -heteroarilo y $-\text{SO}_2$ -heterocíclico, y en el que R^{21} y R^{22} se unen opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico. Cuando R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, el grupo amino en algunas ocasiones se denomina en la presente memoria alquilamino. Cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, el grupo amino, en algunas ocasiones, se denomina en la presente memoria dialquilamino. Cuando se hace referencia a amino monosustituido, se entiende que cualquiera de R^{21} o R^{22} es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se entiende que ni R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

- 40 "Hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH.

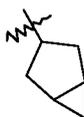
"Alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHO-alquilo en el que el grupo -NH- se define en la presente memoria.

5 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NR^{26}R^{27}$ en el que R^{26} y R^{27} están seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi, amino y acilamino y en el que R^{26} y R^{27} se unen opcionalmente junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un grupo heterocíclico.

10 "Arilo" se refiere a un grupo aromático de 6 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos de anillo y que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o anillos múltiples condensados (condensados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para los sistemas de anillo múltiples, incluyendo sistemas de anillo condensador, con puente y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos de anillo, el término "Arilo" o "Ar" aplica cuando el punto de unión es un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5,6,7,8 tetrahidronaftalen-2-ilo es un grupo arilo ya que su punto de unión está en la posición-2 del anillo de fenilo aromático).

"Ciano" se refiere al grupo -CN.

15 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 14 átomos de carbono y sin heteroátomos y que tiene un anillo individual o anillos múltiples incluyendo sistemas de anillo condensados, con puente o espiro. Para los sistemas de anillo múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que no tienen heteroátomos, el término "cicloalquilo" aplica cuando el punto de unión es un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-5-ilo). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno, tales como ciclohexeno. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclooctilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo que incluyen sistemas de anillo de cicloalquilo múltiples son biciclohexilo, biciclopentilo, biciclooctilo y similares. Dos de dichas estructuras de anillo múltiples de cicloalquilo se ejemplifican y se nombran a continuación:



biciclohexilo, y



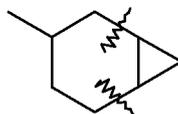
25 biciclohexilo.

"Cicloalquilo (C_u-C_v)" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de u a v átomos de carbono.

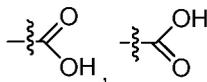
30 "Espiro cicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por medio de sustitución de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común en una estructura cíclica o en un grupo alqueno que tiene de 2 a 9 átomos de carbono, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura en la que el grupo mostrado unido a los enlaces marcados con líneas onduladas está sustituido con un grupo espiro cicloalquilo:



35 "Cicloalquilo condensado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado por medio de sustitución de dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes en una estructura de anillo de cicloalquilo, como se ejemplifica mediante la siguiente estructura en la que el grupo cicloalquilo mostrado contiene enlaces marcados con líneas onduladas que se unen a átomos de carbono que están sustituidos con un grupo cicloalquilo condensado:



"Carboxi" o "carboxilo" se refiere de manera intercambiable a los grupos



, $-C(O)O$, o $-CO_2$.

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 5 "Haloalcoxi" se refiere a sustitución de grupos alcoxi con 1 a 5 (por ejemplo, cuando el grupo alcoxi tiene al menos 2 átomos de carbono) o en algunas realizaciones de 1 a 3 grupos halo (por ejemplo, trifluorometoxi).

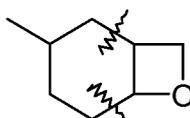
"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo $-OH$.

- 10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre e incluye un anillo individual (por ejemplo, imidazolilo) y sistemas de anillo múltiple (por ejemplo, benciimidazol-2-ilo y benciimidazol-6-ilo). Para los sistemas de anillo múltiple, incluyendo sistemas de anillo condensador, con puente y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" aplica si existe al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión es en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo). En algunas realizaciones, el(los) átomo(s) de anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo está(n) opcionalmente oxidado(s) para proporcionar el N-óxido ($N \rightarrow$),
- 15 restos sulfinilo o sulfonilo. Más específicamente, el término heteroarilo incluye, pero sin limitación, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, purinilo, ftalazilo, naftilpiridilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, dihidroindolilo, indazolilo, indolinilo, benzoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinolizilo, quianazolilo, quinoxalilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinolilo,
- 20 benciimidazolilo, bencisoxazolilo, benzotienilo, benzopiridazinilo, pteridinilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo y ftalimidilo.

- "Heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tienen de 1 a 14 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno e incluye sistemas de anillo individual o múltiple incluyendo sistemas de anillo condensados, con puente o espiro. Para los sistemas de anillo múltiple que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, los términos "heterocíclico", "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" aplican cuando existe al menos un heteroátomo de anillo y el punto de unión es en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-6-ilo y decahydroquinolin-6-ilo). En una realización, el(los) átomo(s) de nitrógeno, fósforo y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar el N-óxido, óxido de fosfinano, restos sulfinilo y sulfonilo. Más específicamente, el heterociclilo incluye, pero sin limitación,
- 30 tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C_3 - C_{10}) se refiere al número total de átomos de carbono en la parte del grupo heterociclilo exclusiva del número de heteroátomos.

- 35 Los ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero sin limitarse, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, piridona, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, venzo[b]tiofeno, morfolina, tiomorfolina (también denominada tiamorfolina), piperidina, pirrolidina y tetrahydrofuranilo.
- 40

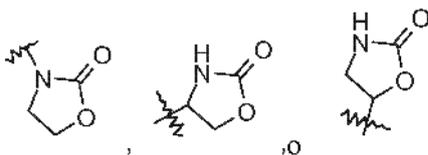
- "Heterocíclico condensado" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 a 10 miembros formado mediante sustitución de dos átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes en una estructura de anillo de cicloalquilo, como queda ejemplificado mediante la siguiente estructura en la que el grupo cicloalquilo mostrado contiene enlaces marcados con líneas onduladas que están unidos a átomos de carbono que están sustituidos con un grupo heterocíclico condensado.
- 45



- 50 "Compuesto", "compuestos", "entidad química" y "entidades químicas", según se usan en la presente memoria, hacen referencia a un compuesto englobado por las fórmulas genéricas divulgadas en la presente memoria, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualesquiera formas de los compuestos con las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluyendo racematos, estereoisómeros y tautómeros del compuestos o compuestos.

El término "heteroátomo" significa nitrógeno, oxígeno, azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, tal como N(O) {N⁺O} y azufre tal como S(O) y S(O)₂, y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico.

- 5 "Oxazolidinona" hace referencia a un anillo heterocíclico de 5-miembros que contiene un nitrógeno y un oxígeno como heteroátomos y también contiene dos carbonos y está sustituido en uno de los dos carbonos por un grupo carbonilo como se ejemplifica mediante una de las estructuras siguientes, en las que los grupos oxazolidinona mostrados están unidos a un molécula precursora, que viene indicada mediante una línea ondulada en el enlace con la molécula precursora:



- 10 "Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se enriquecen enantioméricamente con un enantiómero en el que todos los carbonos quirales referidos están en una configuración. En general, la referencia un compuesto enriquecido enantioméricamente o sal se entiende que indica que el enantiómero especificado comprende más de un 50 % en peso del peso total de todos los enantiómeros del compuesto o sal.

- 15 "Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refiere a esos compuestos, como se ha comentado anteriormente, que se unen a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto. En determinadas realizaciones, los disolventes son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para administración a humanos en cantidades de traza. Los disolventes apropiados incluyen agua.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómero incluyen enantiómeros y diastereómeros.

- 20 "Tautómero" se refiere a formas alternas de un compuesto que difiere en la posición de un protón, tal como tautómeros de enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo de anillo ligado tanto a un resto -NH- de anillo como a un resto =N- de anillo tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles.

- 25 El término "atropisómero" se refiere a un estereoisómeros que es el resultado de un eje de asimetría. Esto puede ser el resultado de la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo en el que la barrera rotacional es suficientemente elevada para permitir la diferenciación de las especies isoméricas hasta e incluyendo aislamiento completo de las especies estables de enantiómero o diastereómero no interconvertibles. [Eliel ref]. El experto en la técnica reconoce que tras instalación de un R^x no simétrico en el núcleo, la formación de atropisómeros resulta posible. Además, una vez que se ha instalado el segundo centro quiral en una molécula concreta que contiene un atropisómero, los dos elementos quirales juntos pueden crear especies estereoquímicas enantioméricas y diastereoméricas. Dependiendo de la sustitución alrededor del eje Cx, la interconversión de los atropisómeros puede o no ser posible y puede depender de la temperatura. En algunos casos, los atropisómeros pueden interconvertirse de forma rápida a temperatura ambiente y no se resuelven en condiciones ambientales. Otras situaciones pueden permitir la resolución y aislamiento pero puede tener lugar la interconversión durante un período de segundos a horas o incluso días o meses de manera que la pureza se degrada de forma medibles con el tiempo. Otras especies pueden estar completamente restringidas a partir de la interconversión a temperaturas ambientales y/o elevadas de manera que la resolución y el aislamiento son posibles y dan lugar a especies estables. Cuando se conocieron, los atropisómeros resueltos se nombraron usando nomenclatura helical. Para su designación, únicamente se consideran los dos ligandos de prioridad más alta enfrente y detrás del eje. Cuando el turno de prioridad desde el ligando frontal 1 hasta el ligando trasero 1 es en el sentido horario, la configuración P, y si es en sentido antihorario es M.

- 45 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables procedentes de una diversidad de contra iones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo únicamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y cuando al molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Las sales apropiadas incluyen las descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G Wermuth (eds), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002.

"Paciente" se refiere a mamíferos e incluye mamíferos humanos y no humanos.

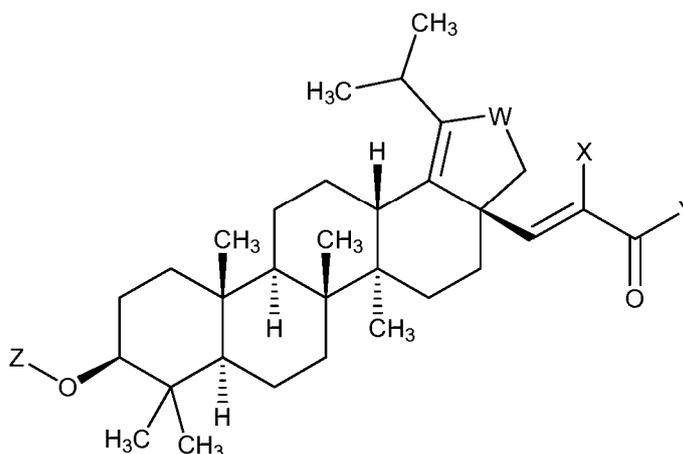
- 50 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a 1) evitar que la enfermedad ocurra en un paciente que tiene predisposición o que no muestre síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad.

La presente invención incluye compuestos así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, la palabra "o" en el contexto de "un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable" se entiende que hace referencia bien al compuesto o bien a una de sus sales farmacéuticamente aceptable (alternativa) o un compuesto y una de sus sales farmacéuticamente aceptable (en combinación).

5 A menos que se indique lo contrario, la nomenclatura de los sustituyentes que no se definen de forma explícita en la presente memoria se logra nombrando la parte terminal de la funcionalidad seguido de la funcionalidad adyacente hasta el punto de unión. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquilo-carbonilo" se refiere al grupo (arilo)-(alquilo)-O-C-(O)-. En un término tal como "-C(R^x)₂", debe entenderse que los dos grupos R^x pueden ser iguales, o pueden ser diferentes si R^x se define como que tiene más de una identidad posible. Además, determinados sustituyentes se dibujan como -R^xR^y, en la que "-" indica un enlace adyacente a la molécula precursora y R^y se encuentra en la posición terminal de la funcionalidad. De forma similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Dichos patrones de sustitución no permitidos se conocen bien por parte del experto artesano.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:

(I)



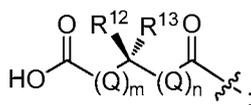
15

Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

W está seleccionado entre -CH₂- o -C(=O)-;
 X está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), NH₂, -CN, -C(O)R⁶, -(Q)_nR³, -alquilo(C₁-C₆)-N(R³)₂, -alquilo(C₁-C₆)-OR³-alcoxi(C₁-C₆) y amino-alquilo(C₁-C₆);
 Y está seleccionado entre -NR¹R² o -OR⁵;
 Z es

20

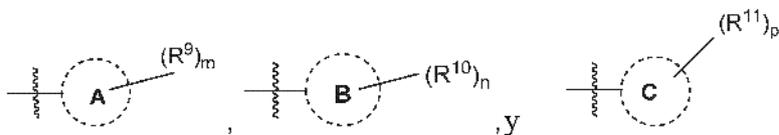


25

R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆)-N(R³)₂, -alquilo(C₁-C₆)-OR³;
 R² está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂) y -(Q)_nR³;

30

R¹ y R² pueden opcionalmente unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 12 miembros, que contiene cada uno independientemente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)- o -SO₂-, y en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo puede también opcional e independientemente estar sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;
 R³ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), -R⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴,



en la que:

A es arilo(C₅-C₁₄),

B está seleccionado entre heterociclo(C₂-C₉) o heteroarilo(C₂-C₉), presentando cada uno de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N o O y

C es cicloalquilo(C₃-C₈);

R⁴ se escoge independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈); -CF₃, -OCF₃, -N(R⁵)₂, -(CH₂)_r-heterociclo, -C(O)OH, -C(O)NH₂, y -NO₂;

R⁵ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆) y cicloalquilo(C₃-C₈);

R⁶ es independientemente H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo, -OCF₃, -NR⁷R⁸, heterociclo, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(O)OH, -C(O)NH₂, en la que dos grupos R⁶ pueden opcionalmente juntarse además del átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), -Q-arilo-(R⁴)_n, -NR¹⁴R¹⁵, -C(O)CH₃, en las que R⁷ y R⁸ pueden opcionalmente juntarse con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en la que el anillo heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halo, alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q, -OR³(R⁶)_q, nitro, -NR¹⁴R¹⁵, -SO₂R³, alquilo(C₁-C₆), -C(O)R⁷, -R¹YR³ y -CO(O)R², en la que cualesquiera dos de los grupos R⁹, R¹⁰ o R¹¹ pueden unirse opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂- y en la que el anillo cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴;

R¹² y R¹³ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -[C(R⁶)₂]_r-, -O[C(R⁶)₂]_r-, oxo, halo, -C(O)R⁷, -NR¹R² y -CO(O)R², en la que R¹² y R¹³ pueden opcionalmente juntarse además del carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, en las que el anillo cicloalquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹⁰;

R¹⁴ y R¹⁵ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q y -OR³(R⁶)_q, en las que R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos de -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

Q es -[C(R⁶)₂]_r;

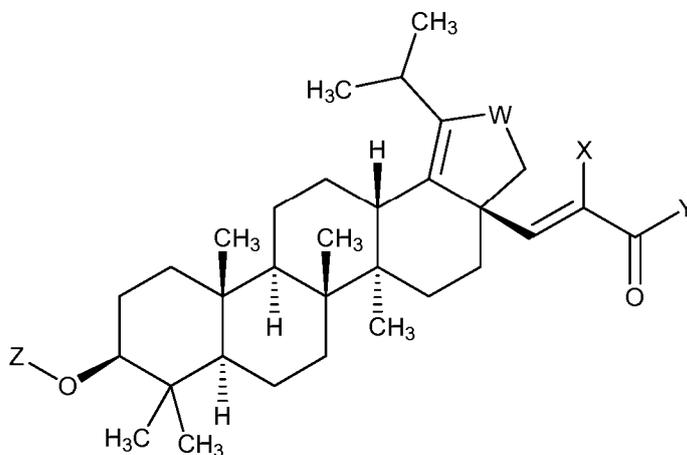
m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I:

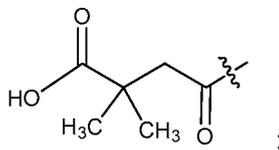
(I)



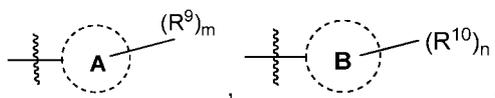
Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

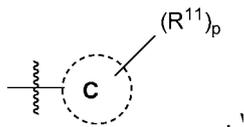
- 5 W está seleccionado entre $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;
 X está seleccionado entre H o alquilo(C_1-C_6);
 Y está seleccionado entre $-\text{NR}^1\text{R}^2$ o $-\text{OR}^5$;
 Z es



- 10 R^1 y R^2 están seleccionados cada uno independientemente entre H, alquilo(C_1-C_6)- OR^3 y $-(\text{Q})_n\text{R}^3$;
 R^3 está seleccionado entre el grupo que consiste en,



y



en la que:

- 15 A es arilo(C_5-C_{14}),
 B está seleccionado entre heterociclo(C_2-C_9) o heteroarilo(C_2-C_9), presentando cada uno de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N o O y
 C es cicloalquilo(C_3-C_7); R^5 es H;

R^6 está seleccionado independientemente entre H, alquilo(C_1-C_6), en la que dos grupos alquilo R^6 pueden

opcionalmente juntarse además del átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{10} ; R^9 , R^{10} y R^{11} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halo, alcoxi(C_1-C_6), $-R^3(R^6)_q$, $-OR^3(R^6)_q$, nitro, $-NR^{14}R^{15}$, $-SO_2R^3$, alquilo(C_1-C_6), $-C(O)R^7$, $-R^1YR^3$ y $-CO(O)R^2$;

5 R^{12} y R^{13} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), alcoxi(C_1-C_6), $-[C(R^6)_2]_r$, $-O[C(R^6)_2]_r$, oxo, halo, $-C(O)R^7$, $-NR^1R^2$ y $-CO(O)R^2$, en la que R^{12} y R^{13} pueden opcionalmente juntarse además del carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre $-NR^5$, $-O$, $-S$, $-S(O)$, $-SO_2$, en las que el anillo cicloalquilo o heterociclilo pueden estar

10 opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R^{10} ;

R^{14} y R^{15} están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_8), alcoxi(C_1-C_6), $-R^3(R^6)_q$ y $-OR^3(R^6)_q$, en las que R^{14} y R^{15} pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos de $-NR^5$, $-O$, $-S$, $-S(O)$, o $-SO_2$, en el que el anillo heterociclilo o

15 heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{10} ;

Q es $-[C(R^6)_2]_r$;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

20 En una realización adicional de la presente invención, se proporciona una composición que comprende a) el compuesto de Fórmula o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional de la presente invención, se proporcionan compuestos útiles en un procedimiento de tratamiento de VIH que comprende administrar a un paciente que lo padece una cantidad eficaz del compuesto de

25 Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Dichos compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla todos los compuestos, incluyendo isómeros cis- y trans-, enantiómeros (-) y (+), enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), sus mezclas racémicas y otras de sus mezclas, tales como mezclas enriquecidas enantiomérica y diastereoméricamente, ya que se encuentran dentro del alcance de la

30 invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos los citados isómeros, así como sus mezclas, queden incluidos en la presente invención.

Se pueden preparar isómeros (R) y (S) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un

35 compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivatización con una material auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo, seguido de resolución de los diastereómeros formados de

40 este modo mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de los enantiómeros y diastereómeros con frecuencia se logra usando cromatografía que emplea fases estacionarias y quirales, opcionalmente en combinación con derivatización química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

En otra realización de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula I, en el que el compuesto o la sal de

45 compuesto se usan en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una infección vírica en un humano.

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente aceptable farmacéuticamente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la

50 Fórmula I.

En una realización, la formulación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o una de sus sales es una formulación adaptada para administración parenteral. En otra realización, la formulación es una formulación parenteral de larga duración. En una realización adicional, la formulación es una formulación de nano-partículas.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos u otros de sus derivados farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la

55 presente invención y cualquier(cualesquiera) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) se puede(n) administrar juntos o por separado y, cuando se administran por separado, la administración puede tener lugar de forma simultánea o secuencial, en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la presente invención y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración están seleccionados con el

fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración en combinación de un compuesto de la presente invención y sus sales, solvatos u otros derivados farmacéuticamente aceptables con otros agentes de tratamiento puede ser en combinación mediante administración concomitante en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos; o (2) composiciones farmacéuticas por separado que incluyen cada una uno de los compuestos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado de manera secuencial en la que se administra primero un agente de tratamiento y después el segundo o viceversa. Dicha administración secuencial puede estar próxima o lejana en el tiempo. Las cantidades del(de los) compuesto(s) de Fórmula I o una de sus sales y el otro(s) agente(s) farmacéuticamente aceptable(s) y los tiempos relativos de administración se escogen con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Como tal, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención o tratamiento de VIH.

Los ejemplos de dichos agentes incluyen:

Inhibidores de transcriptasas inversa de nucleótido tales como zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, estavudina, adefovir, dipivoxilo, fozivudina, todoxilo, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvicitabina y agentes similares;

Inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleótido (incluyendo un agente que tiene actividad anti-oxidación tal como immunocal, oltipraz, etc.) tal como nevirapina, delavirdina, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina y agentes similares;

Inhibidores de proteasa tales como saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir y agentes similares;

Inhibidores de entrada, unión y fusión tales como enfuvirtide (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 and BMS-626529, 5-Helix y agentes similares;

Inhibidores de integrasa tales como raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744 y agentes similares;

Inhibidores de maduración tales como PA-344 y PA-457 y agentes similares; y

Inhibidores CXCR4 y/o CCR5 tales como vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK 427.857), TAK449, así como también los divulgados en los documentos WO 02/74769, PCT/US03/39644, PCT/US03/39975, PCT/US03/39619, PCT/US03/39618, PCT/US03/39740 y PCT/US03/39732 y agentes similares.

El alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con agentes VIH no se limita a los mencionados anteriormente, sino que incluye el principio de cualquier combinación con una composición farmacéutica útil para el tratamiento de VIH. Como se aprecia, en dichas combinaciones, los compuestos de la presente invención y los otros agentes de VIH se pueden administrar por separado o juntos. Además, un agente puede ser anterior, concurrente con, o posterior a la administración de(de los) otro(s) agente(s).

La presente invención se puede usar en combinación con uno o más agentes útiles como mejoradores farmacéuticos así como también con o sin compuestos adicionales para la prevención o tratamiento de VIH. Ejemplos de dichos mejoradores farmacológicos (o refuerzos farmacológicos) incluyen, pero sin limitarse a, ritonavir, GS-9350 y SPI-452.

Ritonavir es éster 5-tiazolilmetílico, [5S-(5S*, 8R*, 10R*, 11R*)], de ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-1[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, y se encuentra disponible en Abbott Laboratories de Abbot park, Illinois, como Norvir. Ritonavir es un inhibidor de proteasa de VIH indicado con otros agente antiretrovíricos para el tratamiento de infección por VIH. Ritonavir también inhibe el metabolismo del fármaco mediado por P450 así como también el sistema de transporte celular de P-glicoproteína (Pgp), dando lugar de este modo a concentraciones mayores de compuesto activo en el organismo.

GS-9350 es un compuesto desarrollado por Gilead Sciences de Foster City California como mejorador farmacéutico.

SPI-452 es un compuesto desarrollado por Sequoia Pharmaceuticals de Gaithersburg, Maryland, como mejorador farmacéutico.

En una realización de la presente invención, se usa un compuesto de Fórmula I en combinación con ritonavir. En una realización, la combinación es una combinación de dosis fija oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se formula como inyección parenteral de acción duradera y ritonavir se formula como composición oral. En una realización, es un estuche que contiene el compuesto de Fórmula I, formulado como inyección parenteral de acción duradera y ritonavir formulado como composición oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se formula como inyección parenteral de acción duradera y ritonavir se formula como composición inyectable. En una realización, es un estuche que contiene el compuesto de Fórmula I formulado como inyección parenteral de acción duradera y ritonavir formulado como composición inyectable.

En otra realización de la presente invención, se usa un compuesto de Fórmula I en combinación con GS-9350. En una realización, la combinación es una combinación de dosis fija oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se formula como inyección parenteral de acción duradera y GS-9350 se formula como composición oral. En una realización, es un estuche que contiene el compuesto de Fórmula I formulado como inyección parenteral de acción duradera y GS-9350 formulado como composición oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se formula

como inyección parenteral de acción duradera y GS-9350 se formula como composición inyectable. En una realización, es un estuche que contiene el compuesto de Fórmula I formulado como inyección parenteral de acción duradera y GS-9350 formulado como composición inyectable.

- 5 En una realización de la presente invención, se usa un compuesto de Fórmula I en combinación con SPI-452. En una realización, la combinación es una combinación de dosis fija oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se formula como inyección parenteral de acción duradera y SPI-452 se formula como composición oral. En una realización, es un estuche que contiene el compuesto de Fórmula I formulado como inyección parenteral de acción duradera y SPI-452 formulado como composición oral. En otra realización, el compuesto de Fórmula I se formula como inyección parenteral de acción duradera y SPI-452 se formula como composición inyectable. En una
- 10 realización, es un estuche que contiene el compuesto de Fórmula I formulado como inyección parenteral de acción duradera y SPI-452 formulado como composición inyectable.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con las entidades químicas descritas en la presente memoria, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o, por el contrario, se pueden determinar por parte del experto ordinario en la técnica.

- 15 En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento de infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia de *retrovirus*, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero, al cual se le ha diagnosticado dicha infección vírica o que se encuentra con riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de Fórmula I.

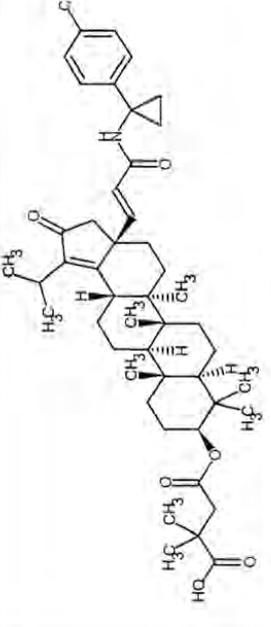
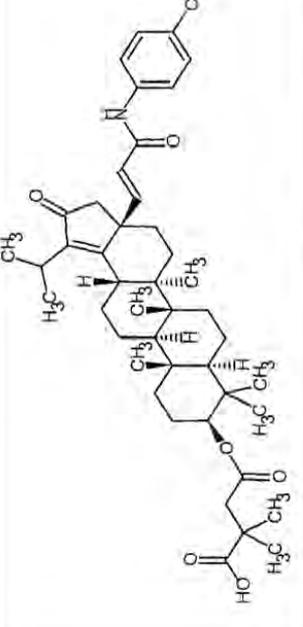
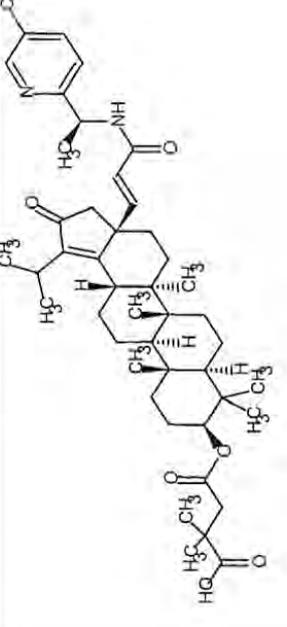
- 20 En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia de *retrovirus*, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero, al cual se la ha diagnosticado dicha infección vírica o que se encuentra con riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de Fórmula I, en el que dicho virus es un virus de VIH.

- 25 En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia de *retrovirus*, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero, al cual se la ha diagnosticado dicha infección vírica o que se encuentra con riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de Fórmula I, comprendiendo además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos frente a un virus de VIH.

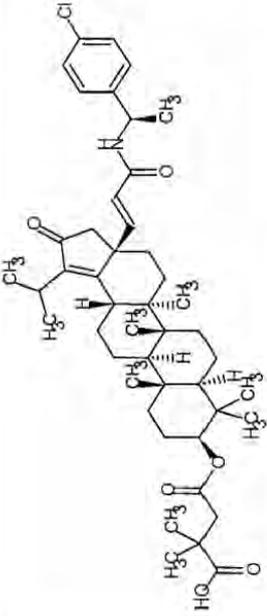
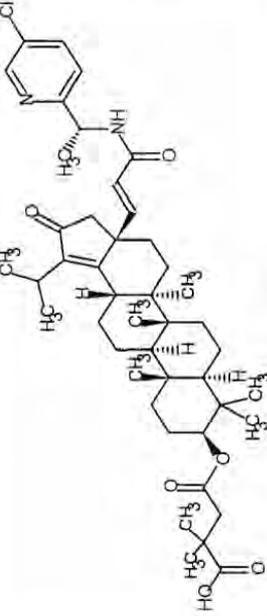
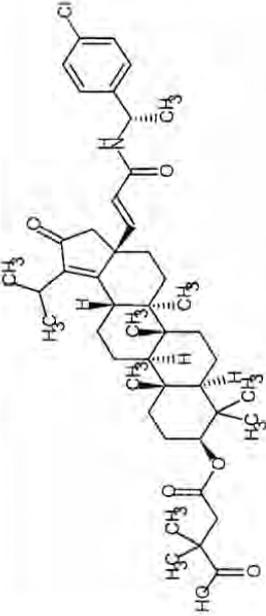
- 30 En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de una infección vírica en un mamífero mediada al menos en parte por un virus de la familia de *retrovirus*, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero, al cual se la ha diagnosticado dicha infección vírica o que se encuentra con riesgo de desarrollar dicha infección vírica, un compuesto de Fórmula I, comprendiendo además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes activos frente al virus de
- 35 VIH, en el que dicho agente activo frente al virus de VIH está seleccionado entre inhibidores de transcriptasa inversa de nucleótido; inhibidores de transcriptasa inversa que no son nucleótido; inhibidores de proteasa; inhibidores de entrada, unión y fusión; inhibidores de integrasa; inhibidores de maduración; inhibidores de CXCR4 e inhibidores de CCR5.

- 40 En realizaciones adicionales, el compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se escoge entre los compuestos explicados en la Tabla 1.

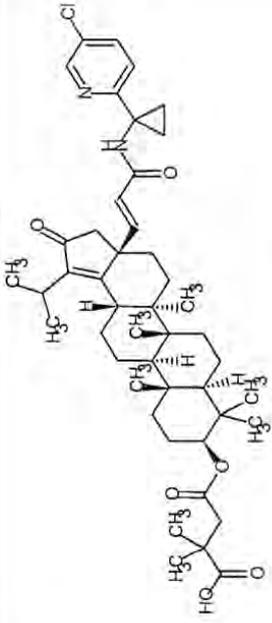
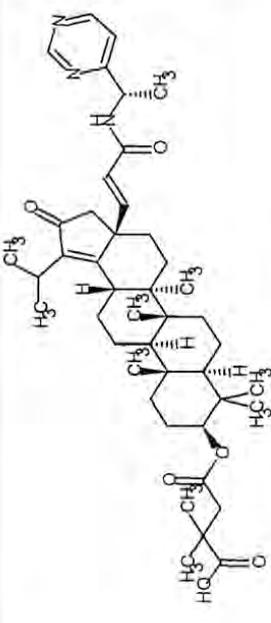
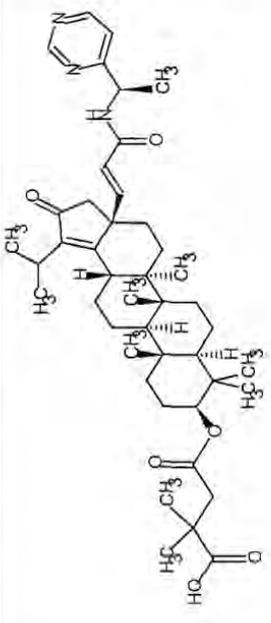
Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
1		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11 aR, 11 bR, 13aS)-3a-(E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
2		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11 bR, 13aS)-3a-(E)-3-((4-clorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-cidopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
3		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11 bR, 13aS)-3a-(E)-3-((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8, 11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9,10,11,11a,11b,12,13, 13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

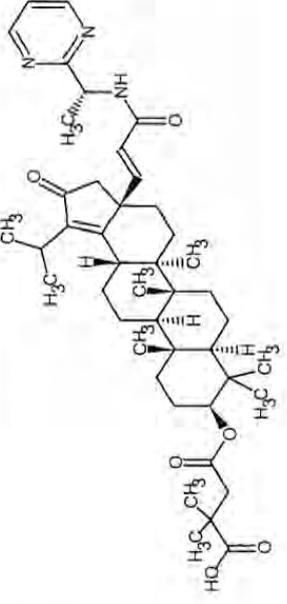
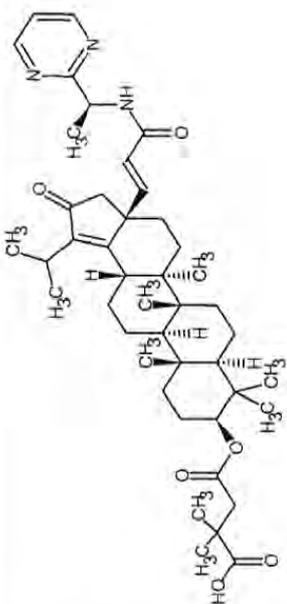
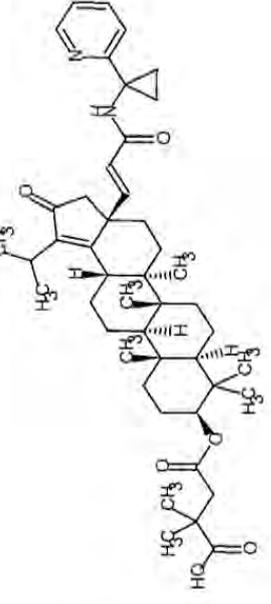
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
4		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
5		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-(((R)-1-(5-cloropiridin-2-yl)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
6		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-(((S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

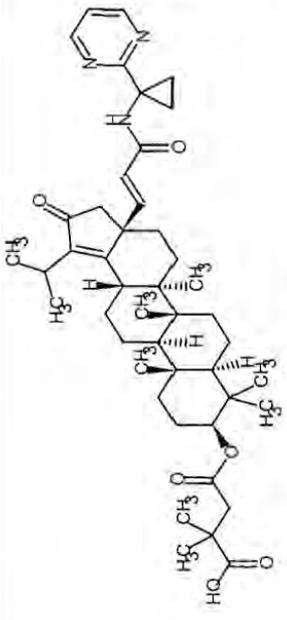
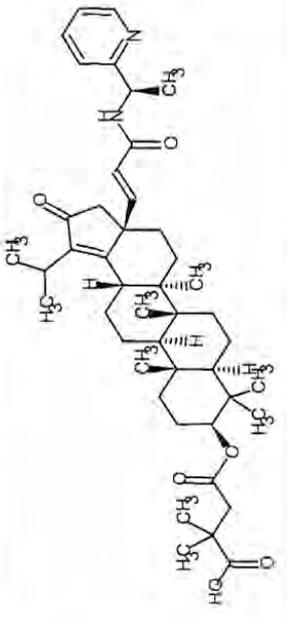
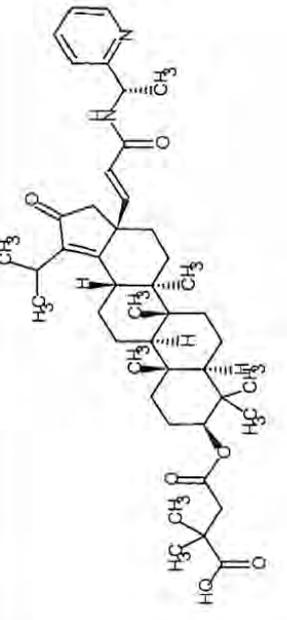
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
7		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,1aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropiridin-2-yl)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
8		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(pirimidin-4-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
9		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(pirimidin-4-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

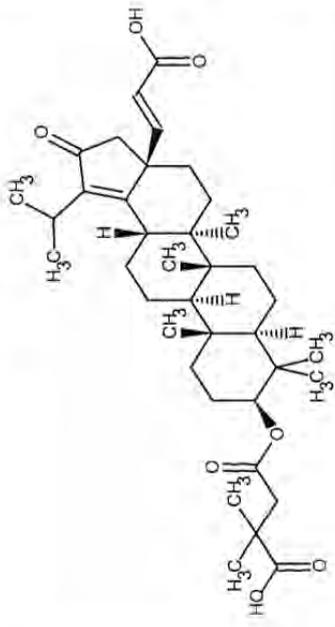
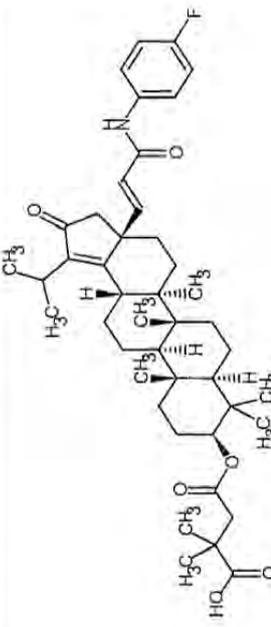
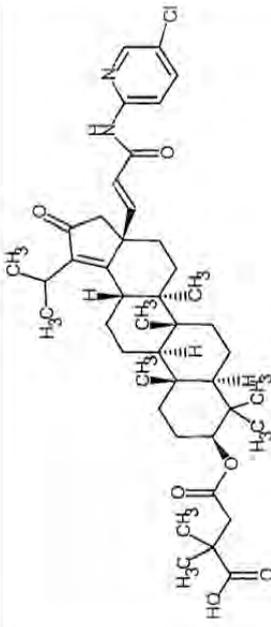
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
10		<p>4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11 aR, 11 bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b, 8, 8,11 a-pentametil-2-oxo-3a-(E)-3-oxo-3-((R)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8, 9, 10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico ácido</p>
11		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11 bR, 13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-(E)-3-oxo-3-((S)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
12		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR, 11 bR, 13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3a-(E)-3-oxo-3-((1-(piridin-2-il)ciclopropil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

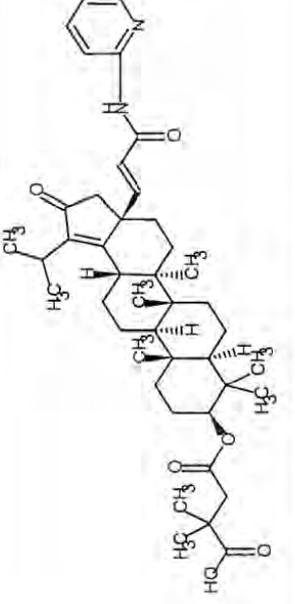
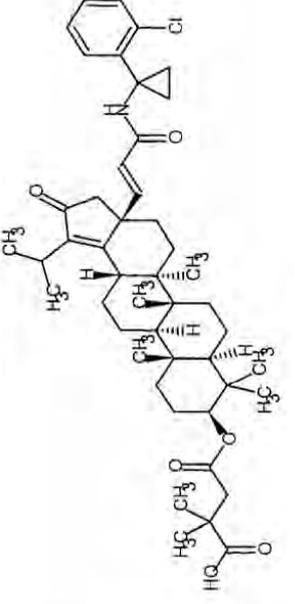
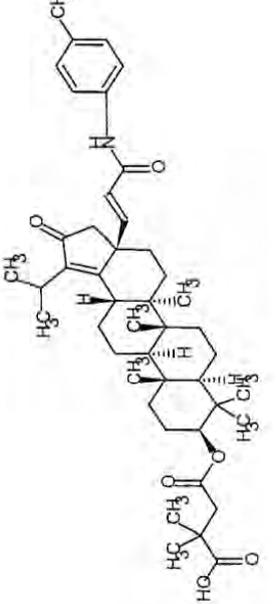
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
13		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-((1-(pirimidin-2-il)ciclopropil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
14		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(piridin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
15		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dim etil-4-oxobutanoico</p>

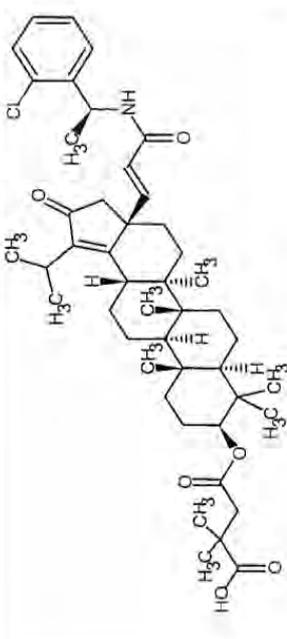
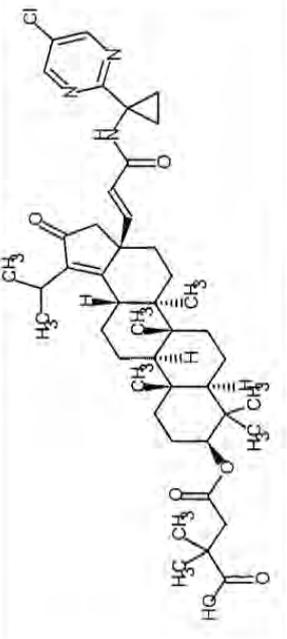
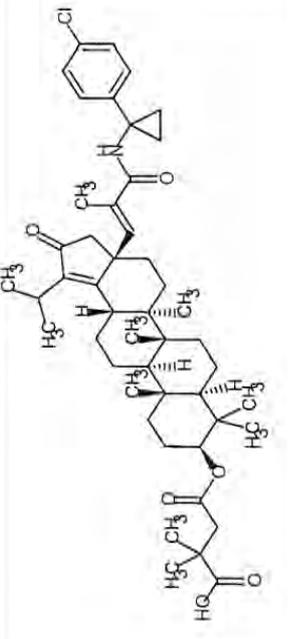
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
16		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-2-carboxivinyl)-1-isopropil-5a,5b,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
17		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((4-fluorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
18		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((5-cloropiridin-2-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

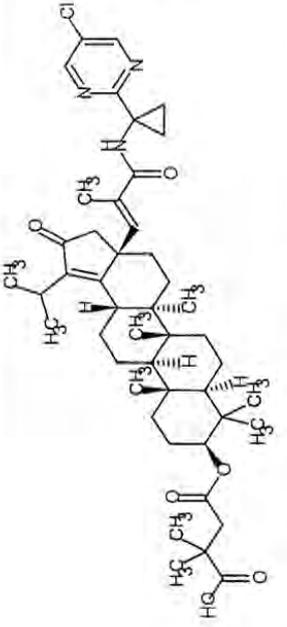
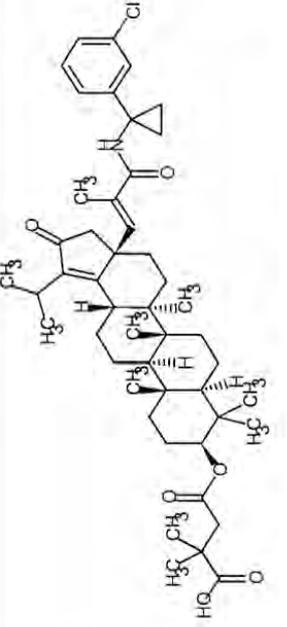
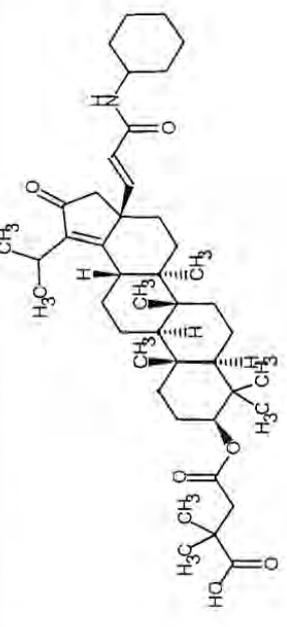
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
19		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((5-cloropiridin-2-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
20		<p>Acido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(2-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
21		<p>Acido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(p-tolylamino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

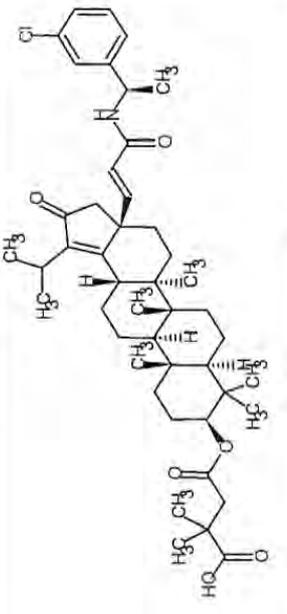
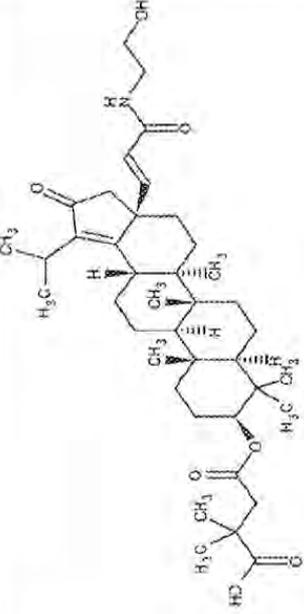
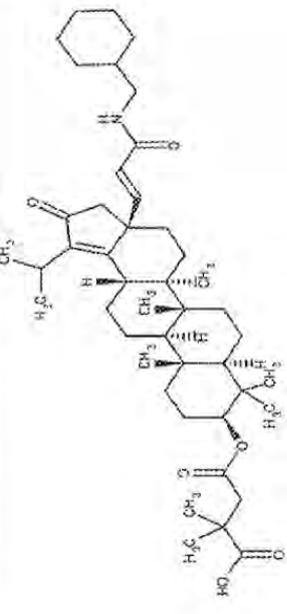
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
25		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(2-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-cidopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
26		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-cidopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
27		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-cidopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

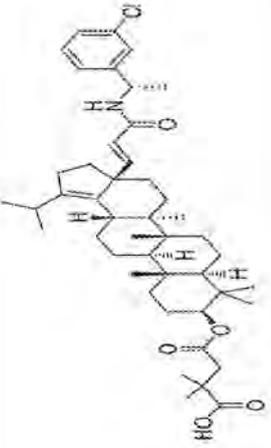
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
28		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]cristen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
29		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-((1-(3-clorfenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]cristen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
30		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-(ciclohexilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]cristen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
31		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((R)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[aj]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
32		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5aR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((2-Hidroxi)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[aj]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>
33		<p>Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((ciclohexil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[aj]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura Precursora	Nombre Químico
34		<p>Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-(E)-3-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[<i>a</i>]crisen-9-<i>l</i>)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico</p>

Se sintetizaron los compuestos de la Tabla I de acuerdo con los Procedimientos Sintéticos, Esquemas Generales y los Ejemplos descritos a continuación.

En determinadas realizaciones, el(los) compuesto(s) de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se escoge(n) entre los compuestos explicados en la Tabla 1.

5 Procedimientos Sintéticos

Los procedimientos de síntesis para las entidades químicas proporcionadas emplean materiales de partida fácilmente disponibles que usan los siguientes procedimientos generales. Se aprecia que cuando se proporcionan las condiciones de procedimiento preferidas (es decir, tiempos de temperaturas de reacción, relaciones molares de reaccionantes, disolventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de procedimiento a menos que se afirme lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reaccionantes particulares o el disolvente usado, pero dichas condiciones pueden determinarse por parte de un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, los procedimientos de la presente invención pueden emplear grupos protectores que evitan que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores apropiados para diversos grupos funcionales así como también las condiciones apropiadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describe numerosos grupos protectores en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999 y las referencias citadas en los mismos.

Además, las entidades químicas proporcionadas pueden contener uno o más centros quirales y dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o diastereómeros, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos los citados estereoisómeros (y las mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario. Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, reactivos de resolución quiral y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos o sus modificaciones obvias. Por ejemplo, los materiales de partida se encuentran disponibles a partir de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), ErnkaChemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Se pueden preparar otros mediante procedimientos, o sus modificaciones obvias, descritos en los textos de referencia convencionales tales como Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-15 y Suplementos (Elsevier Science, Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry* (John Wiley and Sons, 4ª edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -78 °C a 200 °C. Además, excepto el modo en el que se emplea en los Ejemplos o cuando se especifique lo contrario, se pretende que los tiempos de reacción y las condiciones sean aproximados, por ejemplo teniendo lugar a aproximadamente presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 110 °C, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones se dejan transcurrir durante la noche durante un período medio de aproximadamente 16 horas.

El término "disolvente", las expresiones "disolvente orgánico" y "disolvente inerte" significan cada uno bajo las condiciones de reacción que se describen junto con los mismos, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofuranilo ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares.

El aislamiento y purificación de las entidades químicas e intermedios descritos en la presente memoria se puede llevar a cabo, si se desea, por medio de cualquier procedimiento de separación o purificación tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Se pueden tener ilustraciones específicas de los procedimientos de separación y aislamiento mediante referencia a los ejemplos siguientes de la presente memoria. No obstante, también se pueden usar otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento.

Cuando se desee, los isómeros (R) y (S) se pueden resolver mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; vía formación de derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los

enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía de gas-líquido o líquido en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Alternativamente, se puede sintetizar un enantiómero específico por medio de síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para describir de manera más completa la manera de preparar y usar la invención anteriormente descrita. Se entiende que estos ejemplos no sirven en modo alguno para limitar el alcance real de la invención, sino que se presentan con fines ilustrativos. En los ejemplos siguientes y los esquemas sintéticos anteriores, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene el significado generalmente aceptado.

ac.	= acuoso
μL	= microlitros
μM	= micromolar
RMN	= resonancia magnética nuclear
boc	= terc-butoxicarbonilo
a	= amplio
Cbz	= benciloxicarbonilo
d	= doblete
δ	= desplazamiento químico
°C	= grados celsius
DCM	= diclorometano
dd	= doblete de dobletes
DMEM	= Medio Eagle Modificado de Dulbeco's
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EtOAc	= acetato de etilo
g	= gramo
h o hr	= horas
HCV	= virus de hepatitis C
HPLC	= cromatografía de líquido de alto rendimiento
Hz	= hertz
IU	= Unidades Internacionales
IC ₅₀	= concentración inhibitoria a 50% de inhibición
J	= constante de acoplamiento (en Hz a menos que se indique lo contrario)
m	= multiplete
M	= molar
M+H+	= pico de espectro de masa precursora más H+
mg	= miligramo
min	= minutos
ml	= mililitro
mM	= milimolar
mmol	= milimol
MS	= espectro de masas
nm	= nanomolar
ppm	= partes por millón
c.s.	= cantidad suficiente
s	= singlete
RT	= temperatura ambiente
sat.	= saturado
t	= triplete
TFA	= ácido trifluoroacético

Descripción de Equipamiento

Se registraron los espectros de RMN ¹H en un espectrómetro de Bruker Avance-III 400. Se expresaron los desplazamientos químicos en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de separación describen multiplicidades aparentes y están designadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete), a (amplio).

Se registraron los espectros de masas de baja resolución analítica (MS) en un Agilent 1200 HPLC/6110 o Agilent 1200 HPLC/6130 usando un SunFire C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 μm usando un procedimiento de elución de gradiente.

Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,01 % (TFA) en agua;

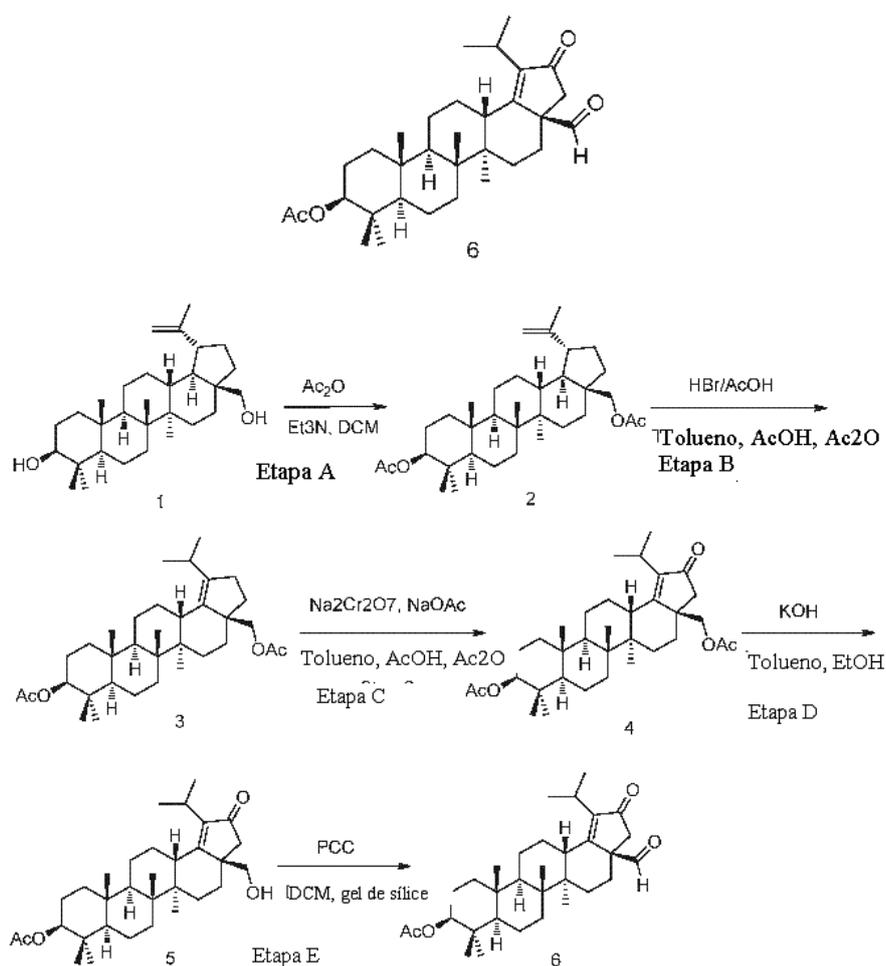
Disolvente B: TFA al 0,01 % en acetonitrilo;

Constante A durante 1,2 minutos seguido de 5 %-95 % de 20 %-95 % B durante 4 minutos.

Esquemas y Procedimientos Experimentales

- 5 Los esquemas y procedimientos siguientes ilustran el modo de preparación de los compuestos de la presente invención. Los disolventes específicos y las condiciones de reacción referidos también son ilustrativas y no se pretende que sean limitantes. Los compuestos no descritos bien se encuentran comercialmente disponibles o bien se preparan fácilmente por parte del experto en la técnica usando materiales de partida disponibles. Los Ejemplos divulgados en la presente memoria son con fines ilustrativos únicamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Todos los ejemplos exhibieron valores de IC₅₀ LVIH entre 1 μM y 1 nM usando el ensayo divulgado en la presente memoria.

Síntesis del Intermedio de aldehído 6:



15 Etapa A

Intermedio 2: Acetato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-acetoxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo

- 20 A una solución del intermedio 1 (20 g, 45,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1,66 g, 13,6 mmol) y Et₃N (63 ml, 136 mmol) en CH₂Cl₂ (DCM, 100 ml) a temperatura ambiente se añadió anhídrido acético (Ac₂O, 17,1 mol, 113 mmol). Tras calentar a reflujo durante la noche, y enfriar hasta temperatura ambiente, se inactivó la reacción con agua (50 ml). La fase orgánica se lavó después con agua (50 ml x 2) y se secó sobre sulfato de sodio. Tras retirar la mayoría del disolvente orgánico a presión reducida, se añadió etanol anhidro (50 ml) y los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración en forma de sólido blanco (Intermedio 2, 20 g, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm 4,69 (1 H, m), 4,59 (1 H, m), 4,51-4,43 (1 H, m), 4,25 (1 H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,85 (1 H, d, $J = 10,8$ Hz), 2,49-2,40 (1 H, m), 2,07 (3H, s), 2,04 (3H, s), 1,98-0,77 (42H, m). CL/EM: m/z calculado 526,4, encontrado 527,7 ($M + 1$)⁺.

Etapa B

5 **Intermedio 3: Acetato de ((3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo**

10 Se añadió HBr en ácido acético (40 ml, 33 %) a una suspensión del intermedio **2** (20 g, 38 mmol) en tolueno (40 ml), Ac₂O (40 ml) y ácido acético (AcOH, 40 ml) previamente calentado a 105 °C. Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a esta temperatura durante 1,5 horas. Tras el enfriamiento, se añadió acetato de sodio (24 g) y se evaporó la mezcla de reacción resultante hasta sequedad. Se disolvió el residuo marrón claro en DCM (200 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (100 ml x 3), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad a presión reducida para proporcionar un residuo, que se recristalizó a partir de etanol (EtOH, 95 %) y DCM para permitir el intermedio **3** (13,8 g, 69 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,50-4,46 (1H, m), 4,02 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,98 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 3,18-3,10 (1H, m), 2,43-2,40 (1H, m), 2,26-2,22 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,00-1,95 (1H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 1,77-0,83 (39 H, m). CL/EM: m/z calculado 526,4, encontrado 549,2 ($M+Na$)⁺.

Etapa C

20 **Intermedio 4: Acetato de ((3a*R*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo**

25 Se agitó una mezcla del intermedio **3** (7 g, 13,29 mmol), acetato de sodio (NaOAc, 6,21 g, 76 mmol) y dicromato de sodio dihidratado (4,75 g, 15,95 mmol) en tolueno anhidro (90 ml), AcOH (119 ml) y Ac₂O (29 ml) a 60 °C durante la noche. Tras el enfriamiento, se separó la mezcla de reacción entre agua (150 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 250 ml). Se lavó la fase orgánica sucesivamente con agua (100 ml), solución saturada de carbonato de sodio (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para permitir un aceite pegajoso. El aceite pegajoso se trituró con MeOH (250 ml) y se recogieron los precipitados para proporcionar el intermedio **4** (6 g, 11,1 mmol, 83 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,52-4,46 (1H, m), 4,33 (1H, d, $J = 10,8$ Hz), 4,06 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,21-3,16 (1H, m), 2,86 (1 H, dd, $J = 12,8, 3,2$ Hz), 2,42-2,36 (1 H, m), 2,05 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,94-0,84 (40H, m). CL/EM: m/z calculado 540,4, encontrado 563,3 ($M + Na$)⁺.

Etapa D

30 **Intermedio 5: Acetato de (3a*R*,5a*R*,5b*R*, 7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-3a-(hidroximetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo**

35 Se agitó intensamente una mezcla del intermedio **4** (7 g, 12,94 mol) e hidróxido de potasio (KOH, 0,872 g, 15,5 mmol) en EtOH (200 ml) y tolueno (200 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl acuoso (1 N) hasta pH 7 y se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua y una pequeña cantidad de acetona. Los precipitados se recogieron y después se lavaron con agua y se secaron *a vacío* para obtener el intermedio **5** (6,0 g, 93 %) en forma de sólido blanco. CL/EM: m/z calculado 498,4, encontrado 499,3 ($M + 1$)⁺.

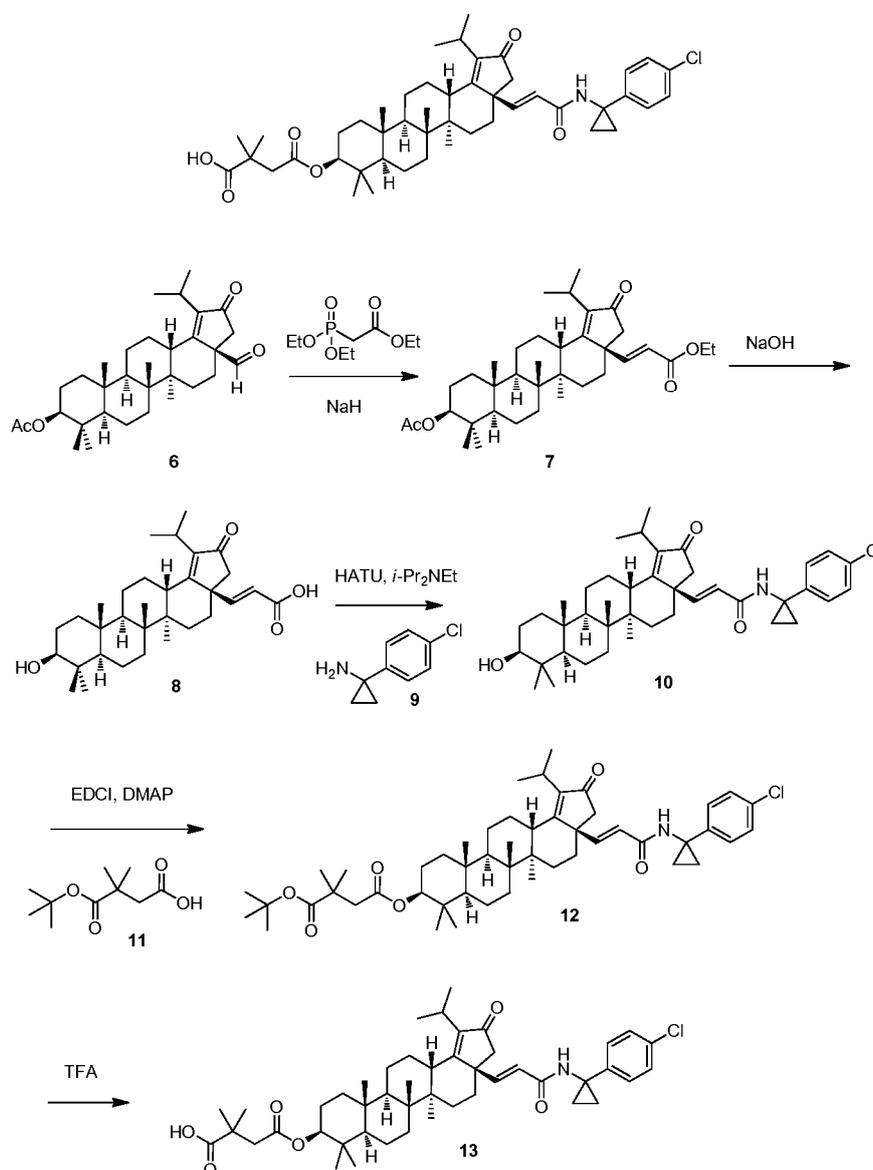
Etapa E

40 **Intermedio 6: Acetato de (3a*R*,5a*R*,5b*R*, 7a*R*, 9*S*, 11a*R*, 11b*R*, 13a*S*)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo**

45 A una solución del intermedio **5** (5,1 g, 10,23 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente se añadieron clorocromato de piridinio (PCC, 6,61 g, 30,7 mmol) y gel de sílice (6,6 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras inactivar la reacción con agua, se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:PE = 1:10 a 1:5) para proporcionar el intermedio **6** (4,2 g, 83 %) en forma de sólido blanco. CL/EM: m/z calculado 496,4, encontrado 497,2 ($M + 1$)⁺.

Ejemplo 1

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil) ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5

Etapa A

Intermedio 7: 3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilato de (E)-etilo

10

A una suspensión de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1,173 g, 5,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) agitada bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió NaH (0,242 g, 8,05 mmol) gota a gota durante 5 minutos y se agitó durante 10 minutos. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de la solución de acetato de (3b)-21,28-dioxolup-18-en-3-ilo (2 g, 4,03 mmol).

15

Se añadió tetrahidrofurano (THF) (5 ml) a la mezcla anterior, controlado mediante CLEM. Trascorridas 4 horas, se inactivó la reacción mediante NaHCO₃ saturado y se sometió a extracción con DCM. Se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío, y se recrystalizó a partir de éter etílico para proporcionar 3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR, 13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-

3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il) acrilato de (E)-etilo (1,8 g, 3,13 mmol, 78 %) en forma de sólido amarillo.

Etapa B

5 **Intermedio 8: Ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S, 11aR, 11bR, 13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7 a, 8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilico**

10 A una solución de 3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilato de (E)-etilo (1,6 g, 2,82 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 ml), metanol (10 ml) y agua (5 ml), se añadió hidróxido de sodio (4,52 g, 113 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 4 horas. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se ajustó el pH a 5 mediante NH₄Cl saturado. Se disolvió el sólido en DCM (50 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilico (1,2 g, 2,012 mmol, 71,3 %) en forma de sólido amarillo.

15 **Etapa C**

Intermedio 10: (E)-N-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-((3aS,5aR,5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilamida

20 A una solución de ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilico (500 mg, 1,007 mmol), hidrocloreuro de 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina (226 mg, 1,107 mmol) y HATU (765 mg, 2,013 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml) agitada a 0 °C, se añadió DIPEA (0,703 ml, 4,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 20 °C durante 1 hora. Se ajustó la mezcla de reacción a pH 3-4 mediante HCl 2 M, y se lavó el sólido con agua (50 ml), se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se lavó con éter de petróleo/EtOAc/DCM (10/1/1) para permitir el producto deseado (E)-N-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilamida (685 mg, 1,007 mmol, 100 %) en forma de sólido amarillo.

30 **Etapa D**

Intermedio 12: 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo

35 A una solución de DMAP (647 mg, 5,30 mmol), EDC (1016 mg, 5,30 mmol) y ácido 4-terc-butoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (663 mg, 3,18 mmol) (11) in diclorometano (10 ml) agitada a 20 °C durante 30 minutos se añadió (E)-N-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)2,2-dimetilacrilamida (685 mg, 1,060 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se lavó la mezcla con cloruro de amonio saturado, agua y NaHCO₃ saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1) para permitir el producto 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11 b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (480 mg, 0,542 mmol, 51,2 %) en forma de sólido amarillo.

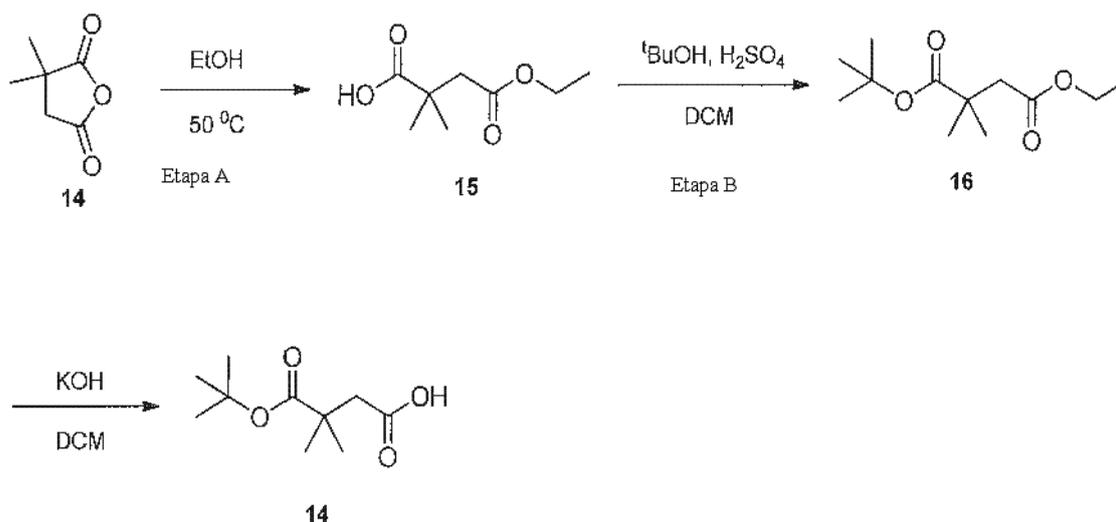
Etapa E

50 **Compuesto 13: Ácido 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**

55 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (460 mg, 0,554 mmol) en diclorometano (6 ml), se añadió TFA (3 ml, 0,554 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto, que se purificó por medio de HPLC de preparación (Fase Móvil: A=0,05% TFA/ H₂O, B=MeCN) para proporcionar el producto ácido 4-

5 (((3a*S*,5a*R*,5b*R*,7a*R*,9*S*,11a*R*,11b*R*,13a*S*)-3a-((*E*)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2*H*-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (130 mg, 0,162 mmol, 29,2 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,00 (m, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,15 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 5,99 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,89-0,80 (m, 54 H); CL/EM: m/z calculado 773,4, encontrado 774,3 (M + 1)⁺.

El Intermedio **11** usado anteriormente se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.



Etapa A

10 **Intermedio 15:**

Ácido 4-etoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

Se agitó una solución de 3,3-dimetil-dihidrofuran-2,5-diona **14** (25 g, 195 mmol) en EtOH anhidro (150 ml) a 50 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente a presión reducida con un evaporador rotatorio y se trituró el residuo con hexano a -50 °C para permitir el intermedio **15** (25 g, 133 mmol, 67,9 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,13-4,18 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,62 (2H, s), 1,28 (6H, s), 1,32-1,25 (3H, t, *J* = 7,6 Hz). CL/EM: m/z calculado 174,1, encontrado 173,1 (M-1)⁻.

Etapa B

Intermedio 16:

4-etil 2,2-dimetilsuccinate de 1-terc-butilo

20 A una mezcla del Intermedio **15** (20 g, 109 mmol), sulfato de magnesio (52,5 g, 436 mmol) terc-butanol (60 ml) en DCM (480 ml) se añadió ácido sulfúrico (8,72 ml, 164 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se vertió la mezcla de reacción en una solución de bicarbonato de sodio (300 ml) y agua (300 ml). Se añadió DCM para extraer el producto deseado y se lavó la fase orgánica con salmuera, y se concentró para permitir el Intermedio **16** (19 g, 83 mmol, 80 %) en forma de aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,02-4,08 (2H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,46 (2H, s), 1,07 (9H, s), 1,14-1,20 (9H, m). CL/EM: m/z calculado 230,2, encontrado 253,1 (M+Na)⁺.

Etapa C

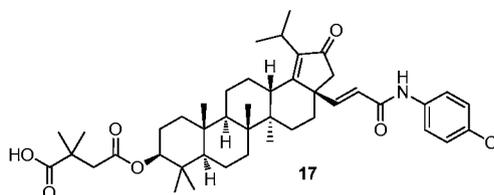
Intermedio 11:

Ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico

30 A una solución del Intermedio **15** (10 g, 41,3 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió hidróxido de potasio (12,86 g, 206 mmol) en agua (100 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó el pH de la reacción a 3-4 mediante 1 N HCl. Se extrajo la solución resultante con éter (300 ml) y se secó la fase de éter y se concentró para permitir un producto bruto, que se recrystalizó a partir de hexano a -10 °C para permitir el Intermedio **11** (4 g, 19,78 mmol, 47,9 %) en forma de sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,58 (2H, s), 1,43 (9H, s), 1,25 (6H, s). CL/EM: m/z calculado 202,1, encontrado 201,1 (M-1)⁻.

Ejemplo 2

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((4-clorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

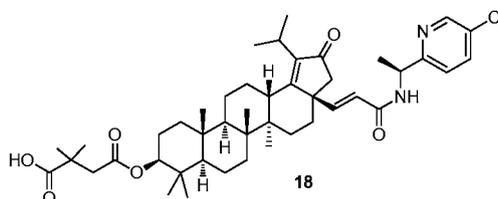


5

A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((4-clorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (230 mg, 0,291 mmol) en diclorometano (DCM) (4 ml) se añadió TFA (2 ml, 0,291 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil: A=0,05% TFA/ H₂O, B=MeCN) para proporcionar el producto ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((4-clorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (100 mg, 0,136 mmol, 46,8 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60-7,53 (m, 3 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J = 11,2, 5,2 Hz, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,77 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 2,68 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,57 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 2,32 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 19,2 Hz, 1 H), 2,11 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 1,93-0,77 (m, 44 H); CL/EM: m/z calculado 733,4, encontrado 734,3 (M + 1)+.

Ejemplo 3

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(5-cloropiridin-2-il) etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

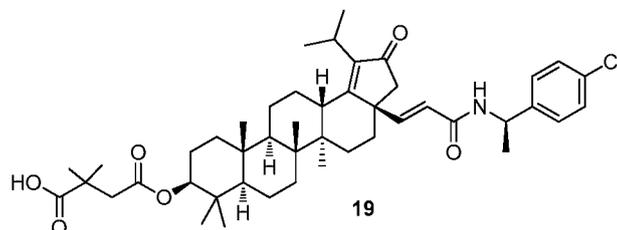


A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (240 mg, 0,293 mmol), se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) en diclorometano (4 ml) agitado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y después se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil A: agua (0,05 % TFA), B: ACN; Gradiente 85-85 % B en 0-12 minutos, detención en 12 minutos; Caudal (ml/min) 30,00) para proporcionar el producto ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 0,091 mmol, 31,0 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,56 (s. a., 1 H), 8,13-7,82 (m, 3 H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,80 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 4,51 (dd, J = 4,8, 11,0 Hz, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,78 - 2,56 (m, 3 H), 2,36 - 2,05 (m, 3 H), 2,02 - 0,64 (m, 48 H); CL/EM: m/z calculado 762,4, encontrado 763,3 (M + 1)+.

35

Ejemplo 4

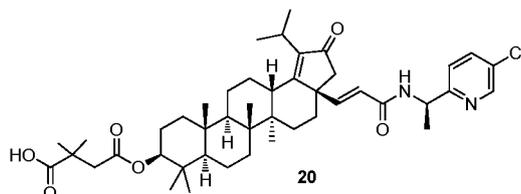
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5
 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (2,5 g, 3,05 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió TFA (13 ml, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto, que se diluyó con DCM, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado
 10 y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto, que se diluyó con DCM, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado dos veces, agua, HCl 2 M, agua y se concentró la fase orgánica, se diluyó con MeOH/H₂O (1:5, 36 ml) y se secó por congelación con alto vacío para proporcionar el producto 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (1,7 g, 2.217 mmol, 72,6 %) en forma de sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,34 - 12,04 (m, 1 H), 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,18 (m, 4 H), 6,63 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,94 (quin, J = 7,0 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J = 4,6, 10,9 Hz, 1 H), 3,18 (dt, J = 6,7, 13,7 Hz, 1 H), 2,70 (dd, J = 4,3, 10,5 Hz, 2 H), 2,58 - 2,52 (m, 1 H), 2,34 - 1,99 (m, 3 H), 1,99 - 0,56 (m, 48 H); CL/EM: m/z calculado 761,4, encontrado 762,3 (M + 1)+.

Ejemplo 5

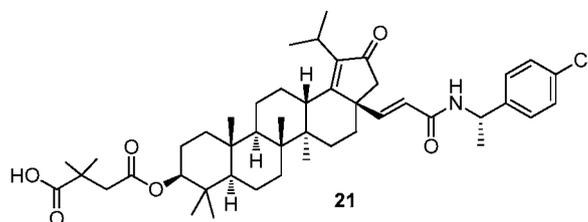
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



25
 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (150 mg, 0,183 mmol), se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) en diclorometano (4 ml) agitado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y después se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil A: Agua (0,05 % de TFA), B:ACN; Gradiente 85-85 % B en 0,12 minutos, detención en 12 minutos; Caudal (ml/min) 30,00) para proporcionar el producto ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(5-cloropiridin-2-il)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 0,091 mmol, 49,8 %) en forma de sólido blanco RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 1,8, 8,0 Hz, 1 H), 7,58 - 7,40 (m, 2 H), 6,89 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,79 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,52 (dd, J = 5,3, 11,0 Hz, 1 H), 3,31 - 3,13 (m, 1 H), 2,84 - 2,47 (m, 3 H), 2,38 - 2,02 (m, 3 H), 2,04 - 0,63 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 762,4, encontrado 763,3 (M + 1)+.

Ejemplo 6

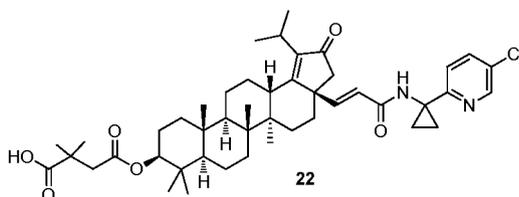
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5
 10
 15
 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (420 mg, 0,513 mmol) en diclorometano (6 ml), se añadió TFA (3 ml, 0,513 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil A=0,05 % TFA/ H₂O, B=MeCN) para proporcionar el producto ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (60 mg, 0,079 mmol, 15,34 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,44 - 7,18 (m, 4 H), 6,97 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,80 - 5,58 (m, 2 H), 5,25 - 5,09 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,3, 10,8 Hz, 1 H), 3,27 - 3,13 (m, 1 H), 2,79 - 2,52 (m, 2 H), 2,36 - 2,01 (m, 3 H), 2,00 - 0,65 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 761,4, encontrado 762,3 (M + 1)⁺.

Ejemplo 7

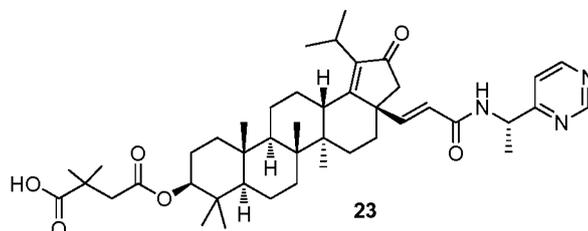
20
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa-decahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



25
 30
 35
 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (300 mg, 0,361 mmol) en diclorometano (6 ml), se añadió TFA (3 ml, 0,361 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas a vacío para permitir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil: A = 0,05 % TFA/H₂O, B=MeCN) para proporcionar el producto ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropiridin-2-il)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 0,135 mmol, 37,4 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (300MHz, DMSO- d₆) δ = 8,62 (m, 1 H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,43 (dd, J = 5,9, 10,0 Hz, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,52 (m, 1 H), 2,27 - 0,72 (m, 52 H); CL/EM: m/z calculado 774,4, encontrado 775,3 (M + 1)⁺.

Ejemplo 8:

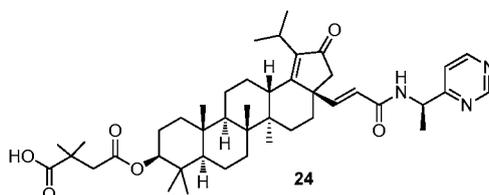
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(pirimidin-4-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(pirimidin-4-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (100 mg, 0,127 mmol) en diclorometano (8 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió TFA(4 ml, 28,7 mmol). Se agitó la mezcla de
10 reacción a 20 °C durante 1 horas. El producto se extrajo con DCM (15 ml*3), el residuo se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar la sal de TFA del Compuesto del título (70 mg, 98 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,24 (s, 1 H), 8,80 (s. a., 1 H), 7,45 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,08 - 6,86 (m, 2 H), 5,82 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,53 (dd, J = 5,0, 11,0 Hz, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 2,85 - 2,52 (m, 3 H), 2,42 - 2,05 (m, 3 H), 2,06 - 0,70 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 729,5, encontrado 730,4 (M + 1)+.

15 Ejemplo 9

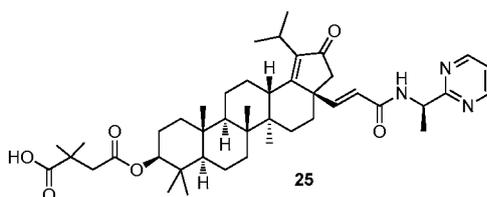
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(pirimidin-4-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



20 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(pirimidin-4-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (100 mg, 0,127 mmol) en diclorometano (8 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA(4 ml, 28,7 mmol). La mezcla de reacción se
25 purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar la sal de TFA del Compuesto del título (70 mg, 98 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,24 (s, 1 H), 8,78 (s. a., 1 H), 7,43 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,08 - 6,82 (m, 2 H), 5,81 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,52 (dd, J = 5,0, 11,0 Hz, 1 H), 3,36 - 3,16 (m, 1 H), 2,83 - 2,51 (m, 3 H), 2,41-2,06 (m, 3 H), 2,05 - 0,71 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 729,5, encontrado 730,4 (M + 1)+.

Ejemplo 10

30 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**

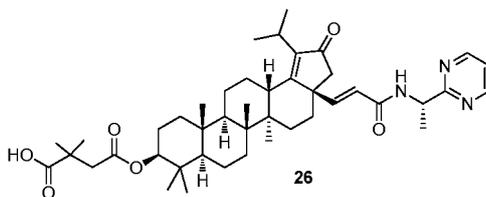


35 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-

- 5 octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (130 mg, 0,127 mmol) en diclorometano (8 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. El producto se extrajo con DCM (15 ml*2), la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó, se retiraron los disolventes y se purificó el residuo mediante HPLC de preparación para proporcionar la sal de TFA del Compuesto del título (78 mg, 72%) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,28 (m, 1 H), 7,13 - 7,05 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,82 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,44 - 5,28 (m, 1 H), 4,51 (dd, J = 5,0, 11,0 Hz, 1 H), 3,30 - 3,13 (m, 1 H), 2,83 - 2,50 (m, 3 H), 2,40 - 2,05 (m, 3 H), 2,03 - 0,68 (m, 46 H); CL/EM: m/z calculado 729,5, encontrado 730,4 (M + 1)+.

Ejemplo 11

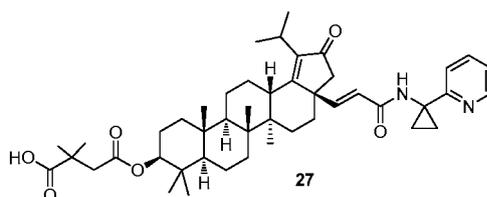
- 10 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**



- 15 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (120 mg, 0,128 mmol) en diclorometano (8 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El producto se extrajo con DCM (15 ml*3), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó, se retiró el disolvente y se purificó el residuo por medio de HPLC de preparación para proporcionar la sal de TFA del Compuesto del título (70 mg, 65%) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,79 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,37 - 7,28 (m, 1 H), 7,11 (s. a., 1 H), 6,95 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,43 - 5,25 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,0, 10,5 Hz, 1 H), 3,31 - 3,09 (m, 1 H), 2,82 - 2,50 (m, 3 H), 2,39 - 2,05 (m, 3 H), 2,01 - 0,70 (m, 46 H); CL/EM: m/z calculado 729,5, encontrado 730,4 (M + 1)+.
- 20

Ejemplo 12

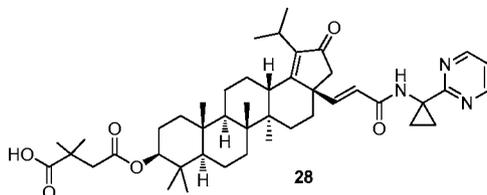
- 25 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((1-(piridin-2-il)ciclopropil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**



- 30 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((1-(piridin-2-il)ciclopropil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (460 mg, 0,577 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 0,577 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto, que se purificó por medio de HPLC de preparación (Fase Móvil: A=0,05 % TFA/ H₂O, B=MeCN) para proporcionar el compuesto del título, sal de ácido trifluoroacético (30 mg, 0,033 mmol, 5,78 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, DMSO- d₆) δ = 12,16 (s. a., 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,29 - 7,06 (m, 2 H), 6,69 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,97 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 4,6, 10,9 Hz, 1 H), 3,27 - 3,13 (m, 1 H), 3,02 - 2,87 (m, 1 H), 2,80 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 2,59 - 2,52 (m, 1 H), 2,30 - 0,73 (m, 51 H); CL/EM: m/z calculado 740,5, encontrado 741,3 (M + 1)+.
- 35

Ejemplo 13

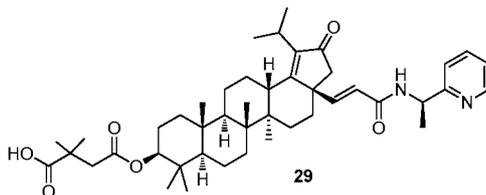
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-((1-(pirimidin-2-il)ciclopropil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5
 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-((1-(pirimidin-2-il)ciclopropil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (460 mg, 0,576 mmol) en diclorometano (6 ml), se añadió TFA (3 ml, 0,576 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir la obtención del producto bruto, que se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil: A=0,05 % TFA/ H₂O, B=MeCN) para proporcionar el compuesto del título, sal de ácido trifluoroacético (100 mg, 0,116 mmol, 20,19 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,18 (s. a., 1 H), 8,78 - 8,57 (m, 3 H), 7,39 - 7,15 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 4,6, 11,2 Hz, 1 H), 3,30 - 3,11 (m, 1 H), 2,90 - 2,67 (m, 1 H), 2,59 - 2,52 (m, 1 H), 2,28 - 2,01 (m, 3 H), 2,01 - 0,75 (m, 49 H); CL/EM: m/z calculado 741,5, encontrado 742,4 (M + 1)⁺.

Ejemplo 14

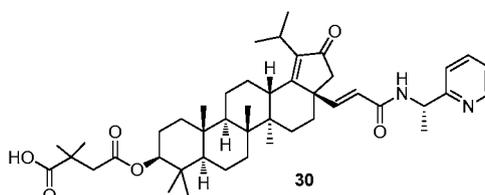
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(piridin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico.



20
 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((R)-1-(piridin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b, 2,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (470 mg, 0,599 mmol) en diclorometano (10 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se evaporó a vacío para obtener el producto bruto. Este material se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el Compuesto del título, sal de ácido trifluoroacético (225 mg, 0,267 mmol, 44,6 %) en forma de sólido amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,23 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 8,32 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 6,77 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,49 - 5,21 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,4, 10,7 Hz, 1 H), 3,32 - 3,05 (m, 1 H), 2,78 - 2,49 (m, 3 H), 2,33 - 2,01 (m, 3 H), 2,03 - 0,63 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 728,5, encontrado 729,4 (M + 1)⁺.

Ejemplo 15

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

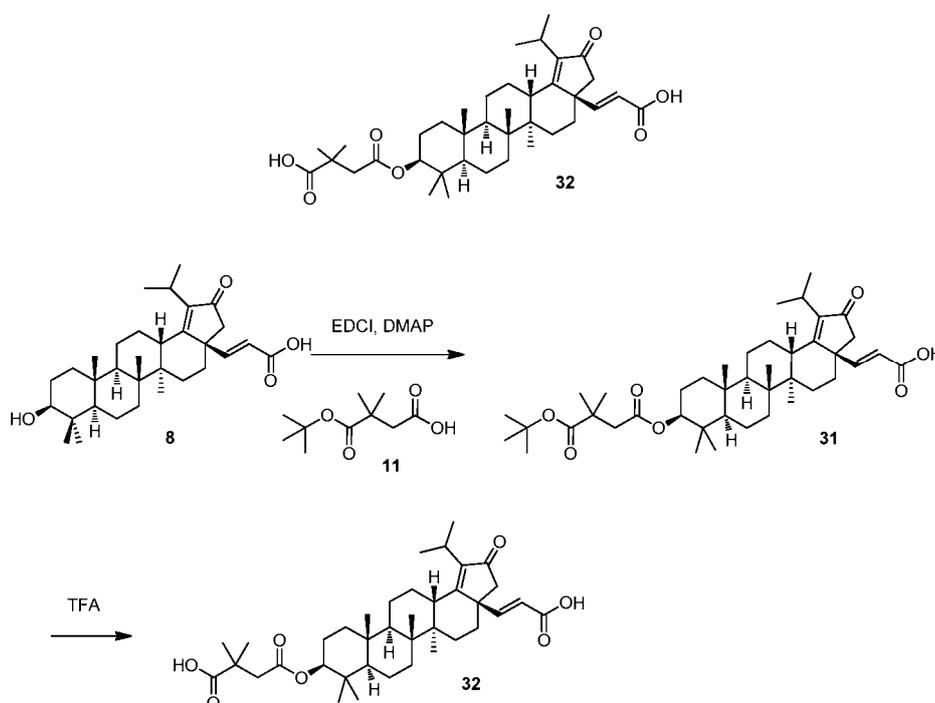


35

A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(((S)-1-(piridin-2-il)etil)amino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (480 mg, 0,611 mmol) en diclorometano (10 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se evaporó a vacío para obtener el producto bruto. Este material se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el Compuesto del título como sal de ácido trifluoroacético (220 mg, 0,261 mmol, 42,7 %) en forma de sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,43 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,75 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,33 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,50 - 5,27 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,3, 10,8 Hz, 1 H), 3,29 - 3,05 (m, 1 H), 2,76 - 2,44 (m, 3 H), 2,31 - 2,00 (m, 3 H), 2,03 - 0,51 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 728,5, encontrado 729,3 (M + 1)⁺.

Ejemplo 16

Ácido 4-(((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-2-carboxivinil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



Etapa A

Intermedio 31:

Ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoil)oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrílico.

A una solución de ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (122 mg, 0,604 mmol), DMAP (123 mg, 1,007 mmol) y EDC (193 mg, 1,007 mmol) en diclorometano (12 ml) agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos se añadió ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrílico (100 mg, 0,201 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. El producto se extrajo con DCM (15 ml*3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó y se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar 110 mg de residuo en forma de sólido amarillo claro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

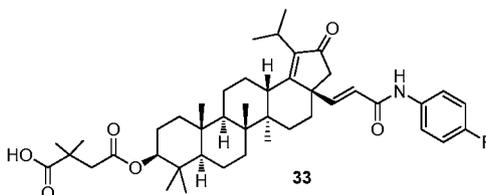
Etapa B**Compuesto 32:**

5 **Ácido 4-(((3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-2-carboxivinil)-1-isopropil-5a,5b, 8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**

A una solución de (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-((4-(tert-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoil)oxi)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octa-decahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrílico (200 mg, 0.294 mmol) en diclorometano (6 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. El producto se extrajo con DCM (15 ml*3) y el residuo se purificó por medio de HPLC de preparación para proporcionar el Compuesto del título (85 mg, 39 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400MHz ,CLOROFORMO-d) δ = 7,05 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,75 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 4,8, 11,3 Hz, 1 H), 3,32 - 3,11 (m, 1 H), 2,78 - 2,61 (m, 3 H), 2,34 - 2,12 (m, 3 H), 2,06 - 0,61 (m, 44 H); CL/EM: m/z calculado 624,4, encontrado 625,3 (M + 1)+.

Ejemplo 17

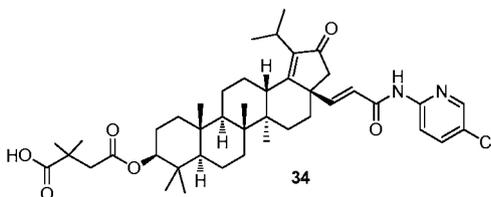
15 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((4-fluorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**



A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((4-fluorofenil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (250 mg, 0,323 mmol), se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) en diclorometano (4 ml) agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se lavó con NaHCO₃ saturado en agua (300 ml x8), seguido de HCl 2 M (300 ml), agua y después salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se disolvió en DCM (80 ml) y se añadió hexano (120 ml). Se filtró la suspensión, se lavó con hexano para permitir el producto bruto, y después se purificó mediante HPLC de preparación para permitir el Compuesto del título (160 mg, 68 %) en forma de sólido blanco claro. RMN ¹H (400MHz ,CLOROFORMO-d) δ = 7,56 (s. a., 3 H), 7,23 - 6,93 (m, 3 H), 5,96 - 5,75 (m, 1 H), 4,52 (dd, J = 5,1, 10,9 Hz, 1 H), 3,33 - 3,13 (m, 1 H), 2,88 - 2,51 (m, 3H), 2,45 - 0,72 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 717,4, encontrado 718,3 (M + 1)+.

Ejemplo 18

30 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((5-cloropiridin-2-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**

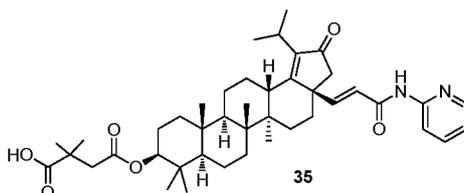


35 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((5-cloropiridin-2-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (100 mg, 0,126 mmol) en diclorometano (4 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. La mezcla se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó por medio de HPLC de preparación para dar el compuesto del título en forma de sal de TFA (60 mg, 55,9 %). RMN ¹H (400MHz ,CLOROFORMO-d) δ = 11,06 (s. a., 1 H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 2,3, 9,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 6,09 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,52 (dd, J = 4,3, 11,5 Hz, 1 H), 3,30 - 3,12 (m, 1 H),

2,82 - 2,52 (m, 3 H), 2,38 - 2,08 (m, 3 H), 2,04 - 1,75 (m, 3 H), 1,75 - 0,60 (m, 41 H); CL/EM: m/z calculado 734,4, encontrado 735,3 (M + 1)+.

Ejemplo 19

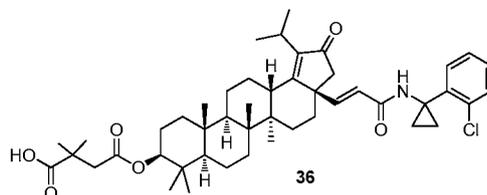
5 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((5-cloropiridin-2-il)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-iso-propil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**



10 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(piridin-2-ilamino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (300 mg, 0.396 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 0.396 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto que se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil: A = 0,05 % TFA/H₂O, B=MeCN) para dar una sal de ácido del compuesto del título (100 mg, 0.119 mmol, 30,0 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,72 (s. a., 1 H), 8,33 (s. a., 1 H), 8,14 (s. a., 1 H), 7,83 (s. a., 1 H), 7,33 - 6,97 (m, 1 H), 6,97-6,75 (m, 1 H), 6,41 - 6,13 (m, 1 H), 4,52 - 4,25 (m, 1 H), 3,35 - 3,06 (m, 1 H), 2,98 - 2,65 (m, 2 H), 2,35 - 0,53 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 700,5, encontrado 701,3 (M + 1)+.

Ejemplo 20

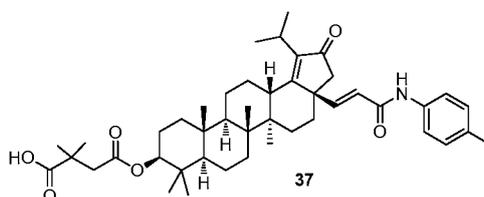
20 **Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(2-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico.**



25 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(2-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (300 mg, 0.361 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 0.361 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para obtener un producto bruto que se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil: A=0,05 % TFA/ H₂O, B=MeCN) para dar el compuesto del título (110 mg, 0.142 mmol, 39,3 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,23 (s. a., 1 H), 8,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,67 (s. a., 1 H), 7,52 - 7,13 (m, 3 H), 6,69 - 6,41 (m, 1 H), 6,00 - 5,76 (m, 1 H), 4,49 - 4,20 (m, 1 H), 3,29 - 3,02 (m, 1 H), 2,78 - 2,60 (m, 1 H), 2,30 - 0,57 (m, 53 H); CL/EM: m/z calculado 773,4, encontrado 774,4 (M + 1)+.

Ejemplo 21

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(p-tolilamino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

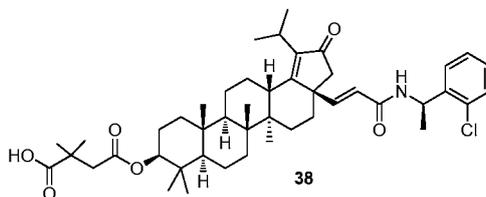


35

A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3a-((E)-3-oxo-3-(p-tolilamino)prop-1-en-1-il)-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (250 mg, 0,325 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió TFA (0,025 ml, 0,325 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras completar, procesar y purificar, se obtuvo el compuesto del título en forma de sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 0,181 mmol, 55,8 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,70 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,83 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 6,08 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,53 - 4,32 (m, 1 H), 3,30 - 3,11 (m, 1 H), 2,90 - 2,73 (m, 1 H), 2,55 - 2,51 (m, 1 H), 2,35 - 0,75 (m, 51 H); CL/EM: m/z calculado 713,5, encontrado 714,3 (M + 1)+.

10 Ejemplo 22

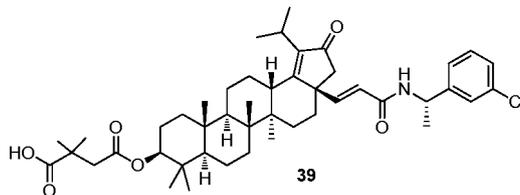
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(2-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



15 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(2-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (200 mg, 0,101 mmol) en diclorometano (6 ml) agitado a temperatura ambiente, se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El producto se extrajo con DCM (20 ml*2) y la fase orgánica combinada se lavó con H₂O (20 ml*2) y salmuera (30 ml) y se secó. Después, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el Compuesto del título (70 mg, 0,092 mmol, 91 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 8,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,17 (m, 4 H), 6,83 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 6,03 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,52 - 5,35 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,1, 11,2 Hz, 1 H), 3,32 - 3,26 (m, 1 H), 3,00 - 2,80 (m, 1 H), 2,73 - 2,49 (m, 2 H), 2,35 - 0,77 (m, 50 H); CL/EM: m/z calculado 761,4, encontrado 762,3 (M + 1)+.

25 Ejemplo 23

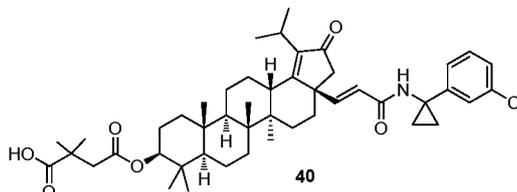
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



30 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (12 g, 14,66 mmol) en diclorometano (130 ml) se añadió TFA (80 ml, 14,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con DCM, se lavó con agua dos veces. Y la fase orgánica se concentró, se diluyó con MeCN/H₂O (1:5, 36 ml) y se secó por congelación con alto vacío para proporcionar el Compuesto del título (9,9 g, 12,89 mmol, 88 %). Este material se combinó con diversos lotes formados en condiciones similares y se secó por congelación de manera conjunta para la caracterización (31 g, 41 mmol) en forma de sólido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,38 - 7,13 (m, 4 H), 6,97 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,82 - 5,59 (m, 2 H), 5,26 - 5,06 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,3, 11,0 Hz, 1 H), 3,29 - 3,09 (m, 1 H), 2,81 - 2,48 (m, 3 H), 2,37 - 2,00 (m, 3 H), 2,00 - 0,68 (m, 47 H).

Ejemplo 24

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

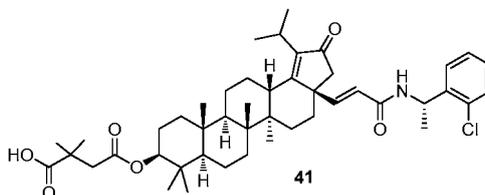


5

A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (200 mg, 0,241 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol). La mezcla se evaporó para obtener el producto bruto que se purificó mediante HPLC de preparación para obtener el producto (100 mg, 53 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,18 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 7,38 - 7,18 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,08 - 6,96 (m, 1 H), 6,65 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J = 4,8, 11,0 Hz, 1 H), 3,31 - 3,08 (m, 1 H), 2,85 - 2,72 (m, 1 H), 2,63 - 0,58 (m, 53 H); CL/EM: m/z calculado 773,4, encontrado 772,3 (M - 1).

15 Ejemplo 25

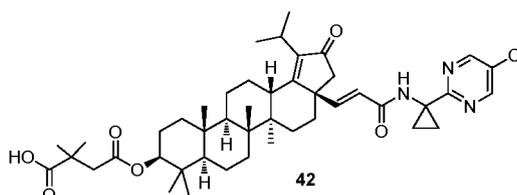
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(2-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



20 A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(2-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (150 mg, 0,183 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol) en diclorometano (4 ml) agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó y después se purificó mediante HPLC de preparación (Fase Móvil A: Agua (0,05 %, TFA), B: ACN; Gradiente 88-89 % B en 0-7,5 minutos, parada en 12 minutos; Caudal (ml/min) 30,00; Tiempo de Retención (min) 7,0) para obtener el compuesto del título (70 mg, 0,092 mmol, 50,1 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, METANOL- d₄) δ = 7,43 - 7,32 (m, 2 H), 7,32 - 7,18 (m, 2 H), 6,81 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 6,01 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,41 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,48 (dd, J = 5,1, 11,2 Hz, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 1 H), 2,94 - 2,81 (m, 1 H), 2,72 - 2,49 (m, 2 H), 2,30 - 0,75 (m, 50 H); CL/EM: m/z calculado 761,4, encontrado 762,3 (M + 1)+.

30 Ejemplo 26

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

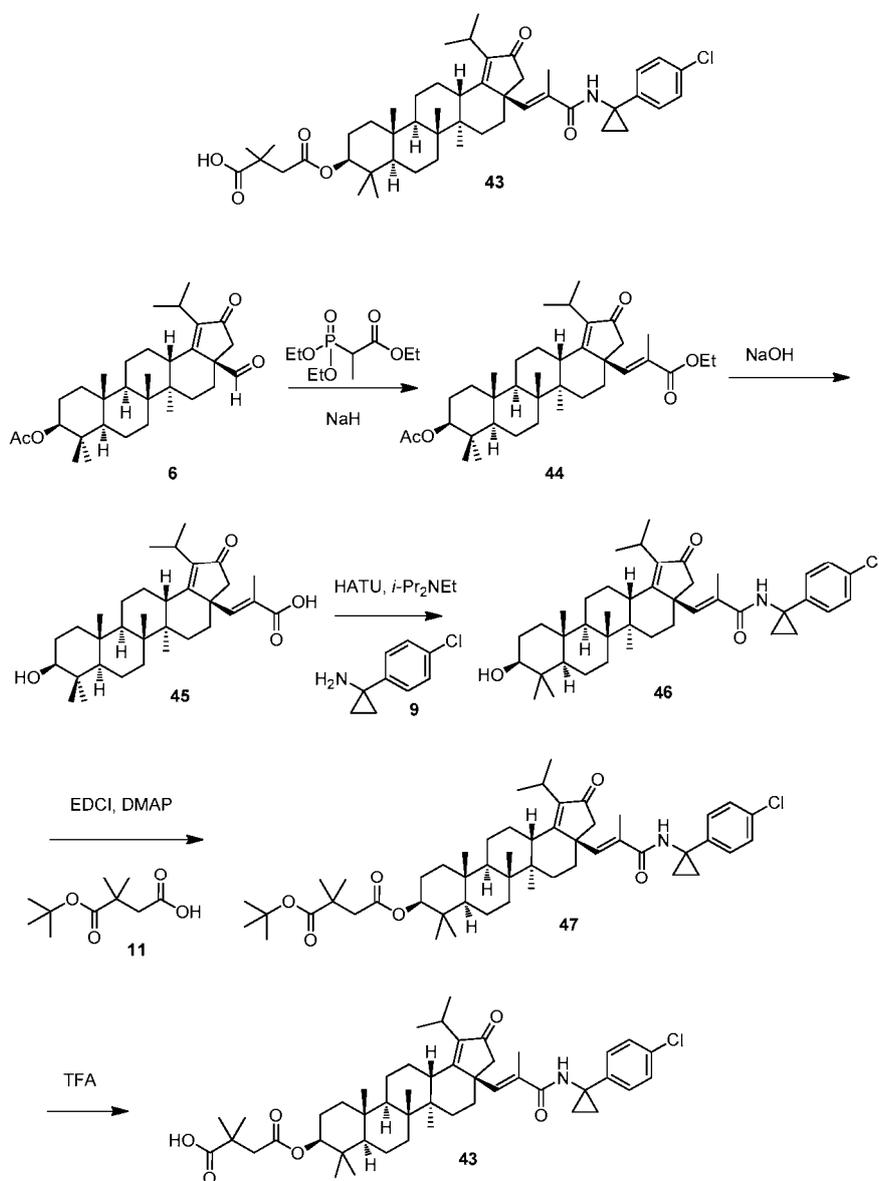


35

5 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (300 mg, 0,360 mmol) en diclorometano (5 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó *a vacío* para proporcionar el producto bruto que se purificó mediante HPLC de preparación para proporcionar el Compuesto del título (90 mg, 28 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,72 (s, 2 H), 8,54 (s. a., 1 H), 6,70 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,94 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,55 - 4,29 (m, 1 H), 3,31 - 3,07 (m, 1 H), 2,94 - 2,64 (m, 1 H), 2,59 - 0,60 (m, 52 H); CL/EM: m/z calculado 775,4, encontrado 776,3 (M + 1)⁺.

10 Ejemplo 27

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



Etapa A**Intermedio 44:**

3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilato de (E)-etilo

5 A una suspensión de 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (3,12 g, 13,09 mmol) en DMF (35 ml) agitada bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió NaH (0,60 g, 80 % en peso, 20 mmol) durante 5 minutos y se agitó durante 10 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de añadir (3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il acetato (5,0 g, 10 mmol) a la mezcla anterior. Tras la noche, la reacción se inactivó con agua y se lavó con NaHCO₃ saturado y agua. El sólido se disolvió en EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se purificó a partir de éter de petróleo/EtOAc (8:1), se filtró y se concentró el filtrado para obtener el residuo, que se purificó mediante gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc (15:1-10:1) para obtener el producto 3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilato de (E)-etilo (1,0 g, 1,291 mmol, 12,82 %) en forma de sólido amarillo.

Etapa B**Intermedio 45:**

Ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a, 5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilico

20 A una solución de 3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-acetoxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilato de (E)-etilo (2,0 g, 3,44 mmol) en THF (12 ml), MeOH (8 ml) y agua (4 ml) se añadió hidróxido de sodio (5,51 g, 138 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se ajustó el pH a 5 con NH₄Cl saturado. El sólido se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar lugar a ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilico (1,3 g, 54,8 %) en forma de sólido amarillo.

Etapa C**Intermedio 46:**

(E)-N-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilamida

35 A una solución de ácido (E)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilico (350 mg, 0,685 mmol), hidrocloreuro de 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina (154 mg, 0,754 mmol) y HATU (521 mg, 1,371 mmol) en DMF (2 ml) agitada a 0 °C se añadió DIPEA (0,479 ml, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 3-4 con HCl 2 M y se filtró. Se lavó el sólido con agua (50 ml), se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para proporcionar (E)-N-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilamida bruta (650 mg, 0,680 mmol, 99 %) en forma de sólido amarillo.

Etapa D**Intermedio 47:**

45 **4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)2,2-dimetil-succinato de 1-terc-butilo**

50 A una solución de DMAP (415 mg, 3,40 mmol), EDC (652 mg, 3,40 mmol) y ácido 4-terc-butoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (425 mg, 2,039 mmol) en DCM (10 ml) agitada a 20 °C durante 30 min se añadió (E)-N-(1-(4-clorofenil)ciclopropil)-3-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)-2-metilacrilamida (650 mg, 0,680 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante columna de gel eluyendo con éter de

petróleo/acetato de etilo (3:1) para permitir la obtención de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (300 mg, 52 %) en forma de sólido amarillo claro. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,30 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,14 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,51 (dd, J = 5,4, 10,9 Hz, 1 H), 3,28 - 3,10 (m, 1 H), 2,72 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,41 - 2,21 (m, 2 H), 2,12 - 0,71 (m, 61 H).

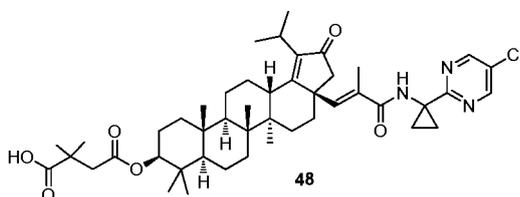
Etapa E

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (300 mg, 0.355 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 0.355 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto que se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, agua, NH₄Cl saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo que se disolvió en MeCN-H₂O (1:2, 9 ml) y se secó por congelación para proporcionar el Compuesto del título (150 mg, 0.190 mmol, 53,6 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,81 - 11,61 (m, 1 H), 8,73 - 8,51 (m, 1 H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,22 - 7,04 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 4,39 (dd, J = 4,9, 11,2 Hz, 1 H), 3,23 - 3,10 (m, 1 H), 2,79 - 0,44 (m, 57 H); CL/EM: m/z calculado 787,5, encontrado 788,3 (M + 1)+.

Ejemplo 28

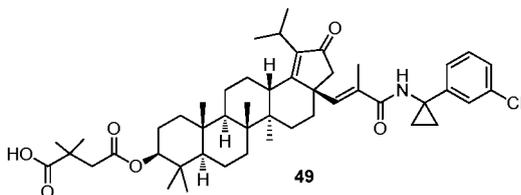
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-Cloropyrimidin-2-il)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(5-cloropyrimidin-2-il)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (250 mg, 0.295 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 0.295 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a vacío para permitir el producto bruto. Este material se diluyó con DCM (30 ml), y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, agua, NH₄Cl saturado y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo que se disolvió en MeCN-H₂O (1:2, 9 ml) y se secó por congelación para obtener el Compuesto del título (120 mg, 0.149 mmol, 50,4 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12,22 (s. a., 1 H), 8,75 (s, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,39 (dd, J = 4,8, 11,3 Hz, 1 H), 3,24 - 3,10 (m, 1 H), 2,82 - 0,59 (m, 57 H); CL/EM: m/z calculado 789,5, encontrado 790,3 (M + 1)+.

Ejemplo 29

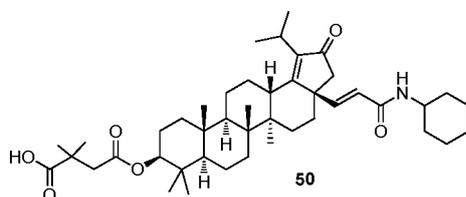
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5 A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((1-(3-clorofenil)ciclopropil)amino)-2-metil-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (280 mg, 0,332 mmol) en DCM (6 ml) se añadió TFA (3 ml, 0,332 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas a vacío para obtener el producto bruto. Este se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, NH₄Cl saturado y después agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se disolvió en MeCN-H₂O (1:2, 9 ml) y se secó por congelación para obtener el Compuesto del título (130 mg, 48 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,16 (s. a., 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,34 - 7,17 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 4,40 (dd, J = 4,4, 10,9 Hz, 1 H), 3,23 - 3,08 (m, 1 H), 2,83 - 0,62 (m, 57 H); CL/EM: m/z calculado 787,5, encontrado 788,2 (M + 1)+.

Ejemplo 30

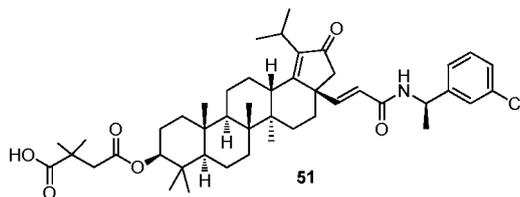
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(ciclohexilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(ciclohexilamino)-3-oxo- prop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-oc-tadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (400 mg, 0,525 mmol) en DCM (10 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, después se diluyó mediante 200 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera saturada, se secó y se concentró a presión reducida para permitir el producto bruto. Este material se purificó de forma adicional mediante HPLC de preparación para permitir el Compuesto del título (120 mg, 32 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6,92 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,62 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,37 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,3, 11,0 Hz, 1 H), 3,94 - 3,73 (m, 1 H), 3,27 - 3,14 (m, 2 H), 2,80 - 2,51 (m, 3 H), 2,37 - 2,03 (m, 3 H), 2,03 - 0,69 (m, 54 H); CL/EM: m/z calculado 705,5, encontrado 706,3 (M + 1)+.

Ejemplo 31

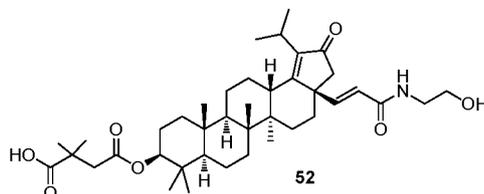
Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahi-dro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico.



A una solución de 4-((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((R)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (400 mg, 0,489 mmol) en DCM (10 ml) que se agitó a temperatura ambiente se añadió después TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y después se diluyó con 200 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Las partes orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida para permitir el producto bruto que se purificó mediante HPLC de preparación para permitir el Compuesto del título (100 mg, 27 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,38 - 7,14 (m, 4 H), 6,96 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,73 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,23 - 5,08 (m, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,4, 10,7 Hz, 1 H), 3,27 - 3,11 (m, 1 H), 2,82 - 2,49 (m, 3 H), 2,33 - 2,19 (m, 1 H), 2,19 - 2,00 (m, 2 H), 2,00 - 0,71 (m, 47 H); CL/EM: m/z calculado 761,4, encontrado 762,2 (M + 1)+.

Ejemplo 32

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((2-hidroxiethyl)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

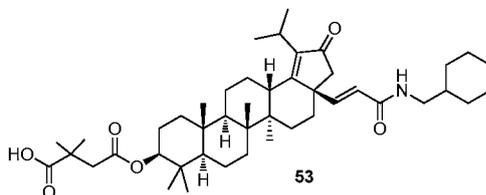


5

A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((2-hidroxiethyl)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (60 mg, 0,083 mmol) en DCM (5 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (2,5 ml, 32,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad, después se diluyó con 200 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml*3), agua y salmuera. Las partes orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida para permitir un producto bruto que se purificó de forma adicional mediante HPLC de preparación para permitir el Compuesto del título (35 mg, 63 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ = 6,85 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,96 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,49 (dd, J = 5,5, 10,5 Hz, 1 H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,37 - 3,21 (m, 1 H), 2,91 (dd, J = 4,1, 11,7 Hz, 0 H), 2,68 - 2,50 (m, 2 H), 2,33 - 2,10 (m, 3 H), 2,09 - 0,75 (m, 44 H).

Ejemplo 33

Ácido 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((ciclohexilmetil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-cy-clopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoic ácido

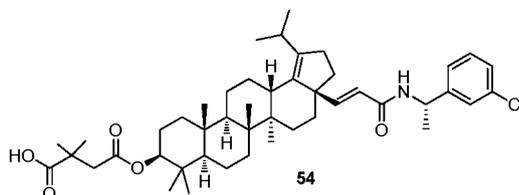


A una solución de 4-(((3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-((ciclohexilmetil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2-oxo-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11, 11 a, 11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (200 mg, 0,258 mmol) en DCM (10 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (5 ml, 64,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 horas. El producto se evaporó hasta sequedad y después se diluyó con 200 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. Las partes orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto, que se purificó mediante HPLC de preparación para permitir el Compuesto del título (55 mg, 29 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,18 (s. a., 1 H), 7,93 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,89 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J = 4,6, 11,2 Hz, 1 H), 3,27 - 3,12 (m, 1 H), 3,03 - 2,87 (m, 2 H), 2,73 (dd, J = 3,5, 11,8 Hz, 1 H), 2,24 - 1,99 (m, 3 H), 1,96 - 0,70 (m, 57 H); CL/EM: m/z calculado 719,5, encontrado 720,5 (M + 1)+.

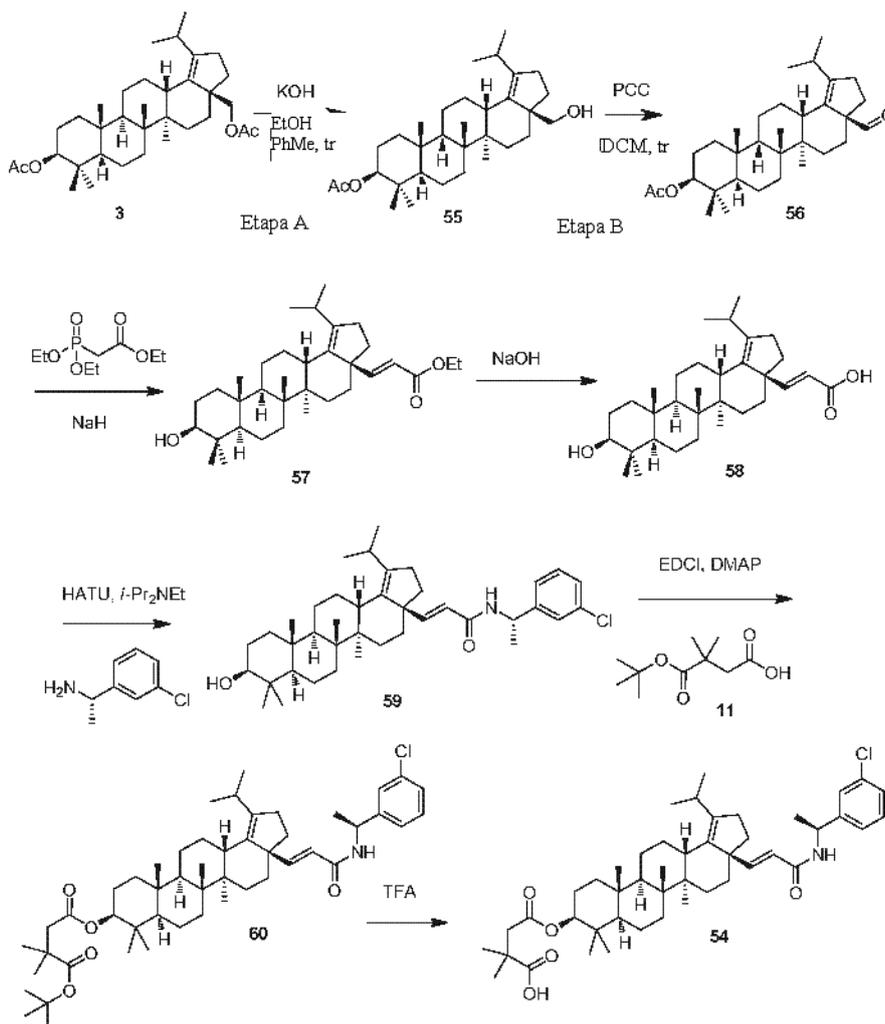
30

Ejemplo 34

Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[*a*]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



5

**Etapa A****Intermedio 55:**

10 **Acetato de (3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR,11bR,13aS)-3a-(hidroximetil)-1-isopropil-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[*a*]crisen-9-ilo**

A una solución del Intermedio 3 (5 g, 7,59 mmol) en EtOH (100 ml) y tolueno (100 ml) se añadió KOH (0,51 g, 9,11 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se separó entre agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml x 3), salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente proporcionando un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = de 6:1 a 4:1) para permitir el Intermedio 55 (2,5 g, 67,9 %) en forma de sólido blanco.

15

RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ ppm 4,50-4,67 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 10,4Hz), 3,32 (1 H, d, J = 10,4Hz), 3,23-3,15 (1 H, m), 2,42-2,28 (3H, m), 2,05 (3H, s), 2,02-1,89 (2H, m), 1,77-0,83 (40H, m).

Etapa B

Intermedio 56:

5 **Acetato de (3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo**

A una solución del Intermedio 55 (3 g, 6,19 mmol) en DCM (75 ml) a temperatura ambiente se añadieron PCC (4 g, 18,57 mmol) y gel de sílice (3,0 g). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex:EtOAc = 10:1) para permitir el Intermedio 56 (3 g, 100 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 Hz, CDCl₃) δ ppm 9,43 (1H, s), 4,50-4,46 (1H, m), 3,25-3,21 (1H, m), 2,43-2,02 (5H, m), 2,04 (3H, m), 2,00-1,93 (1H, m), 1,75-0,81 (38H, m).

Etapa C

15 Intermedio 57:

(3-((3aR,5aR,5bR, 7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilato de (E)-etilo

A una suspensión de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (7,80 g, 34,8 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) (20 ml) y tetrahidrofurano (THF) (10 ml) agitada bajo nitrógeno a 0 °C se añadió NaH (1,288 g, 32,2 mmol) gota a gota durante 5 minutos y se agitó durante 10 minutos. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos antes de añadir acetato de (3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11 aR,11 bR,13aS)-3a-formil-1-isopropil-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (4,2 g, 8,70 mmol) a la mezcla anterior. Tras agitar durante la noche, la reacción se inactivó mediante agua y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para obtener el producto bruto 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a, 5b, 6,7,7a,8,9,10,11,11a,11 b, 12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilato de (E)-etilo (3,1 g, 69%) en forma de espuma blanca. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,01 - 6,84 (m, 2 H), 5,64 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,20 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,26 - 3,07 (m, 3 H), 2,40 - 2,11 (m, 5 H), 2,08 - 1,91 (m, 2 H), 1,89 - 0,61 (m, 43 H).

Etapa D

Intermedio 58:

Ácido (E)-3-((3aR, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi- 1-isopropil-5a, 5b, 8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrílico

A una solución de 3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilato de (E)-etilo (2 g, 3,92 mmol) en THF (15 ml), metanol (10 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de sodio (3,13 g, 78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadió NH₄Cl saturado. El precipitado suspendido se filtró y se secó para proporcionar el Intermedio 58 (1,72 g, 69 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,05 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,66 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 3,30 - 3,07 (m, 2 H), 2,28 (s. a., 3 H), 2,08 - 1,93 (m, 1 H), 1,91 -0,59 (m, 40 H).

Etapa E

Intermedio 59:

45 **(E)-N-((S)-1-(3-clorofenil)etil)-3-((3aR,5aR,5bR, 7aR, 9S, 11aR,11bR, 13aS)-9-hidroxi- 1-isopropil- 5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilamida**

A una solución de ácido (E)-3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11 a, 11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrílico (1 g, 2,072 mmol), hidrocloreto de (S)-1-(3-clorofenil)etanamina (0,477 g, 2.486 mmol) y HATU (1,575 g, 4,14 mmol) en DMF (5 ml) agitado a temperatura ambiente se añadió DIPEA (1,447 ml, 8,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se filtró a través de una columna corta de gel de sílice para obtener el Intermedio 59 (1,2 g, 1,569 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,40 - 7,13 (m, 4 H), 6,99 - 6,77 (m, 1 H), 5,70 - 5,50 (m, 2 H), 5,27 - 5,12 (m, 1 H), 3,27

- 3,08 (m, 2 H), 2,41 - 2,14 (m, 3 H), 2,07-1,93 (m, 1 H), 1,88 - 0,58 (m, 43 H).

Etapa F

Intermedio 60:

5 **4-((3aR,5aR,5bR, 7aR, 9S, 11aR,11bR, 13aS)-3a-((E)-3-(((S)- 1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxo-prop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo**

10 A una solución de ácido 4-terc-butoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (1,174 g, 5,80 mmol), DMAP (0,709 g, 5,80 mmol) en DCM (20 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió EDCI (1,854 g, 9,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió (E)-N-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)-3-((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-9-hidroxi-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)acrilamida (1,2 g, 1,934 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se separó la mezcla y se lavó con agua adicional. Se secaron las partes orgánicas sobre sulfato de sodio y se filtró sobre una columna corta de gel de sílice y se evaporó a vacío para proporcionar el producto bruto en forma de espuma amarilla. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa G

Compuesto 54:

20 **Ácido 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico**

25 A una solución de 4-(((3aR,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aS)-3a-((E)-3-(((S)-1-(3-clorofenil)etil)amino)-3-oxoprop-1-en-1-il)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12,13,13a-octadecahidro-2H-ciclopenta[a]crisen-9-il) 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo (1556 mg, 1,934 mmol) en DCM (12 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió TFA (4 ml, 51,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad, después se diluyó con 200 ml de DCM. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada (200 ml*3), agua y salmuera. Las partes orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida para permitir el producto bruto que se purificó mediante HPLC de preparación para obtener el Compuesto (500 mg, 38 %) en forma de sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,40 - 7,17 (m, 4 H), 6,85 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 5,72 - 5,49 (m, 2 H), 5,18 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,50 (dd, J = 5,6, 10,7 Hz, 1 H), 3,28 - 3,10 (m, 1 H), 2,74 - 2,62 (m, 1 H), 2,62 - 2,50 (m, 1 H), 2,24 (s. a., 3 H), 2,08 - 1,92 (m, 2 H), 1,89 - 0,70 (m, 49 H); CL/EM: m/z calculado 747,5, encontrado 748,2 (M + 1)+.

Ejemplo 35

Ensayo antivírico de células MT4

Procedimiento Experimental

35 Se midieron la actividad VIH antivírica y la citotoxicidad inducida por el compuesto en paralelo en base a un protocolo modificado del procedimiento basado en yoduro de propidio en estirpe celular MT4 transformada por virus litotrópico de células T humanas. Se diluyeron se forma seriada alícuotas de los compuestos de ensayo en placas de 96 pocillos que contenían DMSO. Se recogieron y sometieron a formación de gránulos las células MT4 que proliferaron de forma exponencial. Se resuspendieron los microgránulos de células en medio fresco (RPMI 1640, 10 % de FCS y gentamicina). Se infectaron alícuotas celulares mediante la adición de VIH-1 (cepa IIIB) diluido con una multiplicidad vírica de infección de 300 x TCID₅₀/millón de células. Se diluyó una alícuota celular similar con medio para proporcionar un control infectado con simulación. Se permitió que la infección celular avanzar durante 1 hora a 37 °C en una incubadora de cultivo celular con atmósfera de 5 % de CO₂ humidificada. Tras la incubación de 1 hora, se diluyeron las suspensiones celulares/virus con medio fresco, y se añadieron a cada pocillo de la placa que contenía el compuesto pre-diluido. Después se colocaron las placas en una incubadora de cultivo tisular con 5 % de CO₂ humidificado durante 5 días. Al final del período de incubación, se estimó el número de células y además la citopatía inducida por VIH mediante la adición de Cell Titer-Glo (Promega). Se analizaron las placas en un lector de placa automatizado mediante ensayo de luminiscencia. El control y el patrón usado fue efavirinz sometido a ensayo en un intervalo de concentración de 0,001 a 1 μM en cada ensayo. El intervalo esperado de valores de IC₅₀ para efavirinz fue de 0,1 a 1 nM.

Análisis

El efecto antivírico de un compuesto de ensayo se presenta como IC₅₀, es decir, la concentración inhibidora que produciría una disminución de un 50 % en el efecto citopático inducido por VIH. Este efecto se mide mediante la cantidad de compuesto de ensayo necesaria para restaurar el 50 % de proliferación celular de las células MT4

infectadas por VIH, en comparación con los controles de células MT4 no infectadas. Se calculó IC50 mediante el Programa de Ajuste de Curva Automatizado RoboSage.

5 Para cada placa de ensayo, los resultados (de pocillos que contienen células no infectadas o células infectadas sin compuesto se promediaron, respectivamente. Para las mediciones de citotoxicidad inducida por compuesto, los resultados de los pocillos que contenían diversas concentraciones de compuesto y células no infectadas se compararon con la media de células no infectadas sin tratamiento del compuesto. El porcentaje de células restantes se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Porcentaje de células restantes} = (\text{células no infectadas tratadas con compuesto} / \text{células no infectadas no tratadas}) \times 100.$$

10 Un nivel de porcentaje de células restantes de 79 % o menos indica un nivel significativo de citotoxicidad directa inducida por compuesto para el compuesto a esa concentración. Cuando esta condición tiene lugar, los resultados de los pocillos infectados tratados con el compuesto a esta concentración no se incluyen en el cálculo de IC₅₀.

15 Para las mediciones de la actividad antivírica del compuesto, los resultados procedentes de pocillos que contenían diversas concentraciones de compuesto y células infectadas se compararon con la media de células no infectadas e infectadas sin el tratamiento del compuesto. Se determina el porcentaje de inhibición mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Porcentaje de inhibición de virus} = (1 - ((\text{media de células no infectadas no tratadas} - \text{células infectadas tratada}) / (\text{media de células no infectadas no tratadas} - \text{media de células infectadas no tratadas}))) \times 100$$

Referencias:

- 20 1. Averett, D.R., Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays, J. Virol. Methods 23: 263-276, 1899.
2. Schwartz, O., y col., A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents, AIDS Res. and Human Retroviruses 4 (6): 441-447, 1988.
- 25 3. Daluge, S.M., y col., 5-chloro-2'3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti-human immunodeficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile. Antimicro. Agents and Chemother. 38(7): 1590-1603, 1994.
4. Dornsife, R.E., y col., Anti-human immunodeficiency virus synergism by zidovudine (3'-azidothymidine) and didanosine (dideoxiinosine) contrasts with the additive inhibition of normal human marrow progenitor cells. Antimicro. Agents and Chemother. 35 (2): 322-328, 1991.
5. Promega Technical Bulletin #TB245. CellTiter 96 AQ One Solution Cell Proliferation Assay.

30 Resultados

Tabla 3: Valores de EC₅₀ para Compuestos representativos

a = <10 nM

b = 10-250 nM

c = 250-10.000 nM

Número de Ejemplo	IC50 (nM)
1	a
2	b
3	a
4	b
5	a
6	b
7	a
8	b
9	b
10	b
11	b
12	a

35

(continuación)	
Número de Ejemplo	IC50 (nM)
13	b
14	b
15	b
16	c
17	b
18	b
19	b
20	b
21	b
22	b
23	b
24	a
25	b
26	a
27	a
28	a
29	b
30	b
31	b
32	b
33	a
34	b

Administración y Formulación

5 En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o un de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sus sales procedentes de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, el término "o" en el contexto de "un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable" se entiende que hace referencia a cualquier compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (alternativa), o un compuesto y una de sus sales farmacéuticamente aceptable (en combinación).

15 Según se usa en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico correcto, apropiados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación excesiva u otro problema o complicación. El artesano experto aprecia que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la Fórmula I. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o se puede hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido apropiados, respectivamente.

20 Las sales de ácido farmacéuticamente aceptables e ilustrativas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de los siguientes ácidos, que incluyen, sin limitación, ácido fórmico, acético, propiónico, benzoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, maleico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, benzoico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, isocítrico, trifluoroacético, pamoico, propiónico, antranílico, mesílico, oxalacético, oleico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, nicotínico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, fosfórico, fosfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluensulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, sulfúrico, salicílico, ciclohexilamnosulfónico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico y galactourónico. Las sales farmacéuticamente preferidas incluyen las sales de ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético.

30 Las sales de base inorgánica farmacéuticamente aceptables ilustrativas de los compuestos de la presente invención incluyen iones metálicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero sin limitarse a, sales de metal alcalino apropiadas, sales de metal alcalino térreo y otros iones metálicos aceptables fisiológicos. Las sales procedentes de

bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares y sus valencias usuales. Las sales de base ejemplares incluyen sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Otras sales de base ejemplares incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Otras sales de base ejemplares incluyen, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcóxidos que incluyen NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaH y t-butoxido de potasio.

Las sales procedentes de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína; aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural; aminas cíclicas; cationes de amonio cuaternario; y resinas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiridina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poli(resinas de amina), procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Se pueden preparar todas las sales anteriores por parte de los expertos en la técnica por medios convencionales partiendo del compuesto correspondiente de la presente invención. Por ejemplo, se pueden sintetizar las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por medio de procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. La sal puede precipitar a partir de la solución y se puede recoger mediante filtración o se puede recuperar por medio de evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada. Listados de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, cuya divulgación se incorpora por referencia en la presente memoria únicamente con respecto al listado de sales solubles.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en la presente memoria para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua. Solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolventes de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de Fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula (I) contiene un grupo alqueno o alquenoileno o un grupo cicloalquilo, son posibles isómeros *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede tener lugar isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Un compuesto individual puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

Se incluye dentro del alcance de los compuestos reivindicados en la presente invención todo los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de ellos. También se incluyen sales de adición ácidas o básicas en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar por medio de técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de los enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente apropiado o resolución del racemato (del racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Alternativamente, el racemato (o precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto apropiado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (II) contenga un resto ácido o básico, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por medio de cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en (el)los correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) como es bien sabido por la persona experta.

Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en una forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente, HPLC, sobre una resina con una fase estacionaria asimétrica y con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene de un 0 a un 50 % de isopropanol, normalmente, de un 2 a un 20 % y de un 0 a un 5 % de una alquilamina, normalmente, un 0,1 % de dietilamina. La concentración de la fracción eluída permite la mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por el experto en la técnica. [véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).].

La presente invención incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables e isotópicamente marcados de fórmula (I) en los que uno o más átomos están sustituidos con átomos que tienen el mismo número atómico, pero distinta masa atómica o número másico que los que se encuentran de forma común en la naturaleza.

5 Los ejemplos de isótopos apropiados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como, ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre tales como ^{35}S .

10 Determinados compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para esta finalidad a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos.

La sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, 2H , pueden permitir determinadas ventajas terapéuticas que tienen como resultado una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo, mayor semivida o menores requisitos de dosificación, y además pueden resultar preferidos en algunas circunstancias.

15 Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivos no marcado empleado con carácter previo.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como profármacos. De este modo, determinados derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener actividad farmacológica escasa o nula pueden convertirse, cuando se administran en el cuerpo, en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos".

25 La administración de entidades químicas descritas en la presente memoria puede ser vía cualesquiera modos de administración aceptados para los agentes que proporcionan utilidades similares incluyendo, pero sin limitarse a, administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. En algunas realizaciones, se usa la administración oral o parenteral.

30 Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y de aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas puede también administrarse en formas de dosificación de liberación retardada o controlada, incluyendo inyecciones de liberación lenta, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte), y similares, para administración pulsada, programada y/o prolongada a una tasa predeterminada. En determinadas realizaciones, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación unitarias apropiadas para administración individual o una dosis precisa.

35 Las entidades químicas descritas en la presente memoria se pueden administrar bien solas o bien, de manera más normal, en combinación con un vehículo farmacéutico convencional, excipiente o similar (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio y similares). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de regulación de pH y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares). Generalmente, dependiendo del modo de administración pretendido, la composición farmacéutica contiene aproximadamente un 0,005 % a un 95 %; en determinadas realizaciones, de aproximadamente un 0,5 % a un 50 % en peso de una entidad química. Los procedimientos actuales de preparación de dichas formas de dosificación resultan conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en la presente técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

40 En determinadas realizaciones, las composiciones adoptan la forma de píldora o comprimido y, de este modo, la composición contiene, junto con el ingrediente activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, o similares; un lubricante tal como estearato de magnesio o similares; y un aglutinante tal como un almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) se encapsula en una cápsula de gelatina.

55 Las composiciones líquidas susceptibles de administración farmacéutica pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc., de al menos una entidad química y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea en soluciones o suspensiones líquidas, en forma de emulsiones, o en formas sólidas apropiadas para disolución o suspensión en líquido antes de

la inyección. El porcentaje de entidades químicas presentes en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de su naturaleza específica, así como de la actividad de las entidades químicas y las necesidades del sujeto. No obstante, se pueden emplear porcentajes de ingrediente activo de un 0,01 % a un 10 % en solución, y serán mayores si la composición es un sólido que se diluye posteriormente hasta los porcentajes anteriores. En determinadas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente un 0,2 a un 2 % del agente activo en solución.

Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden también administrarse al tracto respiratorio en forma de aerosol o solución para un nebulizador, o como polvo microfino para insuflado, solo o en combinación con un vehículo inerte como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros de menos de 50 micras, en determinadas realizaciones, menos de 10 micras.

En general, las entidades químicas proporcionadas se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz por medio de cualesquiera modos de administración aceptados para los reactivos que proporcionan utilidades similares. La cantidad actual de la entidad química, es decir, el ingrediente activo, depende de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad objeto de tratamiento, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia de la entidad química usada, la ruta y forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, tal como una vez o dos veces al día.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden variar de aproximadamente 0,01 a 200 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día; tal como de aproximadamente 0,01-100 mg/kg/día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg/día. De este modo, para administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación puede ser de aproximadamente 7-3500 mg al día.

En general, las entidades químicas se administran como composiciones farmacéuticas por medio de una cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). En determinadas realizaciones, se puede usar la administración oral con un régimen de dosificación diario apropiado que se puede ajustar de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación retardada, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualesquiera otras composiciones apropiadas. Otra forma de administración las entidades químicas proporcionadas es inhalación.

La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración de fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco. Para la administración vía inhalación, la entidad química se puede formular en forma de solución líquida, suspensiones, propulsores de aerosol o polvo seco e introducido en un dispensador apropiado para administración. Existen diversos tipos de inhaladores nebulizadores-dispositivos de inhalación farmacéuticos, inhaladores de dosis controlada (MDI) e inhaladores de polvo seco (DPI). Los dispositivos de nebulizador producen un corriente de aire de alta velocidad que provoca que los agentes terapéuticos (que se formulan en forma líquida) se pulvericen en forma de bruma que es transportada al interior del tracto respiratorio del paciente. Los MDI normalmente son una formulación envasada con un gas comprimido. Tras el accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico por medio del gas comprimido, permitiendo de este modo un procedimiento fiable para la administración de una cantidad fija de agente. El DPI dispensa agentes terapéuticos en forma de un polvo que fluye libremente que se pueden dispersar en la corriente de aire inspirado por el paciente durante la respiración mediante el dispositivo. Con el fin de lograr un polvo que fluye libremente, se formula el agente terapéutico con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico se almacena en una forma de cápsula y se dispensa con cada accionamiento.

Recientemente, las composiciones farmacéuticas se han desarrollado para fármacos que muestran pobre biodisponibilidad basándose en el principio de que la biodisponibilidad puede aumentar cuando aumenta el área superficial, es decir, disminuyendo el tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas dentro del intervalo de tamaños de 10 a 1.000 nm, en el que el material está sobre un soporte sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de Estados Unidos n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia de fármaco se pulveriza hasta nano-partículas (tamaño medio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador superficial y después se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad extremadamente elevada.

Las composiciones están formadas, en general, por al menos una entidad química descrita en la presente memoria en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Excipientes aceptables son una administración auxiliar y no tóxica y no afectan negativamente a la ventaja terapéutica de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Dicho excipiente puede ser cualquier excipiente sólido, semi-sólido o, en el caso de una composición de aerosol, gaseoso que se encuentre generalmente disponible para el experto en la técnica.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, avena, yeso, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro

sódico, leche desnatada seca y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden estar seleccionados entre glicerol, propilen glicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los vehículos líquidos, para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

- 5 Se pueden usar gases comprimidos para dispersar la entidad química descrita en la presente memoria en forma de aerosol. Los gases inertes apropiados para esta finalidad son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos apropiados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18^a ed. 1990).

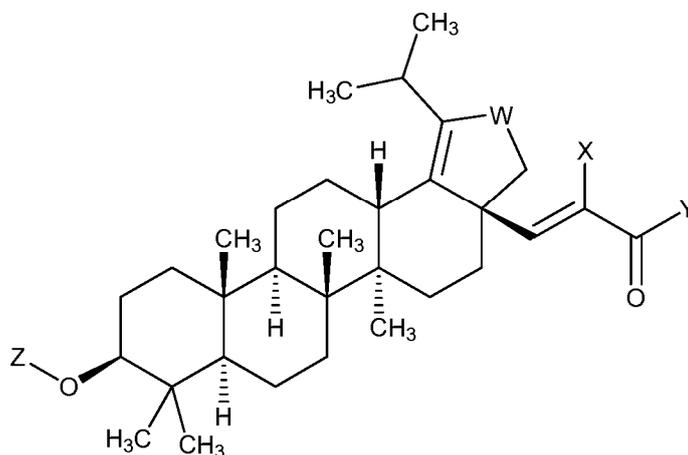
- 10 La cantidad de entidad química en una composición puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Normalmente, la composición contiene, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente un 0,01-99.99 % de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, basado en la composición total, siendo el equilibrio uno o más excipientes farmacéuticos apropiados. En determinadas realizaciones, al menos una entidad química descrita en la presente memoria está presente en una cantidad de aproximadamente un 1-80 % en peso.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende la estructura de Fórmula (I):

(I)



Fórmula I

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

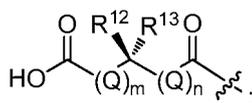
W está seleccionado entre -CH₂- o -C(=O)-;

X está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₆), NH₂, -CN, -C(O)R⁶, -(Q)_nR³, -alquilo(C₁-C₆)-N(R³)₂, -alquilo(C₁-C₆)-OR³-alcoxi(C₁-C₆) y amino-alquilo(C₁-C₆);

Y está seleccionado entre -NR¹R² o -OR⁵;

Z es

10



R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂), -alquilo(C₁-C₆)-N(R³)₂, -alquilo(C₁-C₆)-OR³;

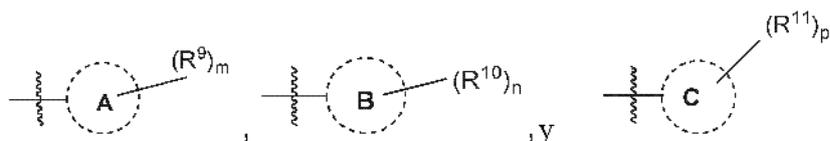
R² está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₁₂), alquenilo(C₂-C₁₂), alquinilo(C₂-C₁₂) y -(Q)_nR³;

R¹ y R² pueden opcionalmente unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 12 miembros, que contiene cada uno independientemente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)- o -SO₂-, y en el que dicho anillo heteroarilo o heterociclilo puede también opcional e independientemente estar sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R³ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), -R⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴,

15

20



en las que:

A es arilo(C₅-C₁₄)

25

B está seleccionado entre heterociclo(C₂-C₉) o heteroarilo(C₂-C₉), presentando cada uno de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N o O y

C es cicloalquilo(C₃-C₈);

R⁴ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈); -CF₃, -OCF₃, -N(R⁵)₂, -(CH₂)_n-heterociclo, -C(O)OH, -C(O)NH₂, y -NO₂;

R⁵ está seleccionado entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆) y cicloalquilo(C₃-C₈);

R⁶ es independientemente H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), haloalquilo, -OCF₃, -NR⁷R⁸, heterociclo, -(CH₂)_nNR⁷R⁸, -C(O)OH, -C(O)NH₂, en la que dos grupos R⁶ pueden opcionalmente juntarse además del átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), -Q-arilo-(R⁴)_n, -NR¹⁴R¹⁵, -C(O)CH₃, en las que R⁷ y R⁸ pueden opcionalmente juntarse con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en el que el anillo heteroarilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halo, alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q, -OR³(R⁶)_q, nitro, -NR¹⁴R¹⁵, -SO₂R³, alquilo(C₁-C₆), -C(O)R⁷, -R¹YR³ y -CO(O)R², en la que cualesquiera dos de los grupos R⁹, R¹⁰ o R¹¹ pueden unirse opcionalmente para formar un anillo cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂- y en la que el anillo cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R⁴;

R¹² y R¹³ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -[C(R⁶)₂]_r-, -O[C(R⁶)₂]_r-, oxo, halo, -C(O)R⁷, -NR¹R² y -CO(O)R², en la que R¹² y R¹³ pueden opcionalmente juntarse además del carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros que contienen de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, en las que el anillo cicloalquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R¹⁴ y R¹⁵ está seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q y -OR³(R⁶)_q, en las que R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos de -NR⁵-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

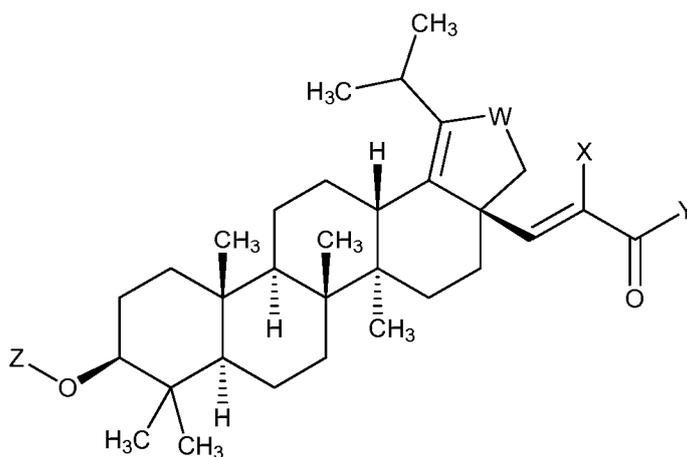
Q es -[C(R⁶)₂]_r;

m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

r y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la estructura de Fórmula (I):



Fórmula I

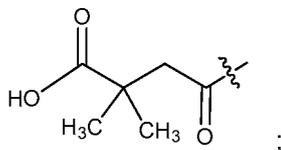
40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

W está seleccionado entre -CH₂- o -C(=O)-;

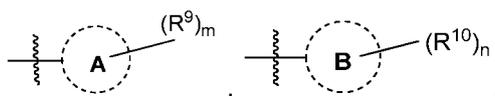
X está seleccionado entre H o alquilo-C₁-C₆;

Y está seleccionado entre -NR¹R² o -OR⁵;

Z es

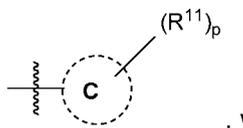


R¹ y R² están seleccionados cada uno independientemente entre H, alquilo(C₁-C₆)-OR³ y -(Q)_nR³;
R³ está seleccionado entre el grupo que consiste en,



5

y



en las que:

- 10 A es arilo(C₅-C₁₄),
B está seleccionado entre heterociclo(C₂-C₉) o heteroarilo(C₂-C₉), presentando cada uno de uno a tres heteroátomos seleccionados entre S, N o O y
C es cicloalquilo(C₃-C₇); R⁵ es H;

15 R⁶ está seleccionado independientemente entre H, alquilo(C₁-C₆), en la que dos grupos alquilo R⁶ pueden opcionalmente juntarse además del átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros, en el que el anillo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halo, alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q, -OR³(R⁶)_q, nitro, -NR¹⁴R¹⁵, -SO₂R³, alquilo(C₁-C₆), -C(O)R⁷, -R¹YR³ y -CO(O)R²;

20 R¹² y R¹³ están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -[C(R⁶)₂]-, -O[C(R⁶)₂]-, oxo, halo, -C(O)R⁷, -NR¹R² y -CO(O)R², en la que R¹² y R¹³ pueden opcionalmente juntarse además del carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre -NR⁵, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, en las que el anillo cicloalquilo o heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos R¹⁰;

25 R¹⁴ y R¹⁵ está seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆), -R³(R⁶)_q y -OR³(R⁶)_q, en las que R¹⁴ y R¹⁵ pueden unirse junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos de -NR⁵, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en el que el anillo heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

30 Q es -[C(R⁶)₂]-;

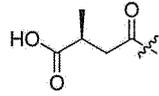
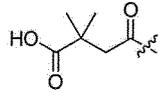
m y n son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

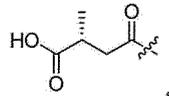
r y q son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4.

35 3. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que Z está seleccionado entre el grupo que consiste en HOOC(CH₃)₂CH₂C(O)-, HOOC(CH₂)₂CH₂C(O)-, HOOC(CH₂)₃CH₂C(O)-, HOOC(CH₂)₄CH₂C(O)-, HOOC(CH₂)₅CH₂C(O)-, HOOCCH₂C(CH₃)₂CH₂C(O)-, HOOCCH₂C(CH₂)₂CH₂C(O)-, HOOCCH₂C(CH₂)₃CH₂C(O)-, HOOCCH₂C(CH₃)₄CH₂C(O)-, HOOCCH₂C(CH₃)₅CH₂C(O)-, HOOCCH₂C(CH₃)₂C(O)-.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que Z es



o

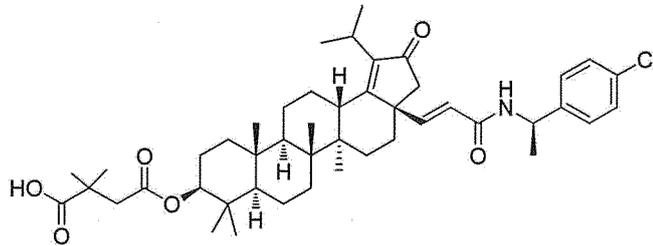


5

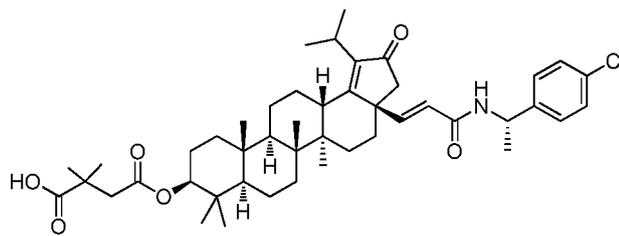
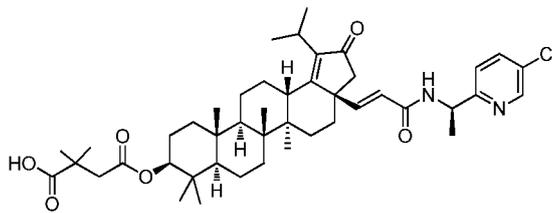
5. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que W es $-CH_2$.

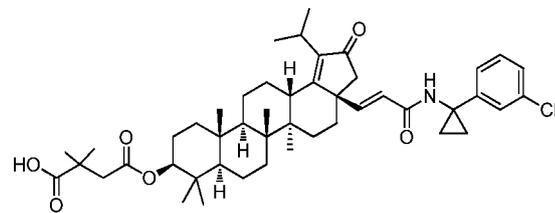
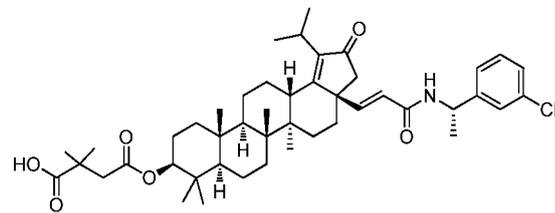
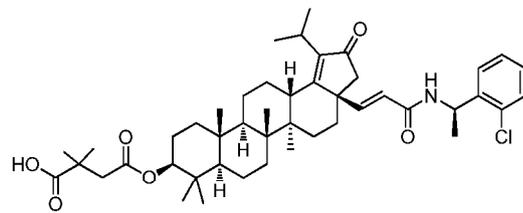
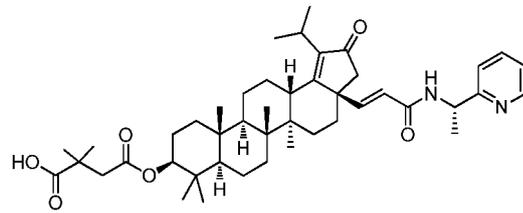
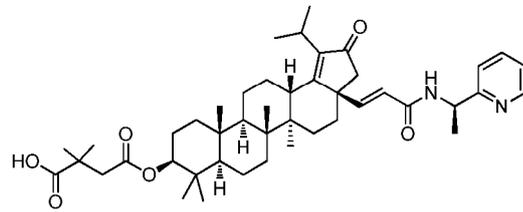
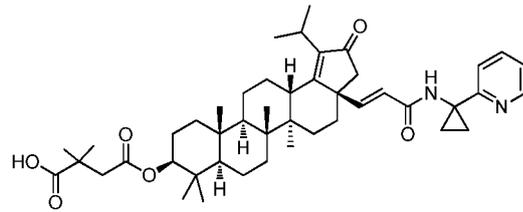
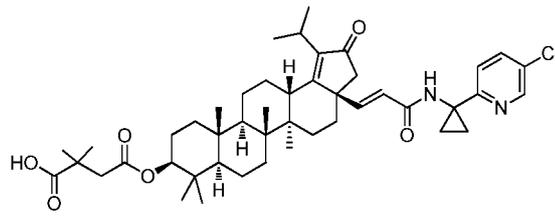
6. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que W es carbonilo.

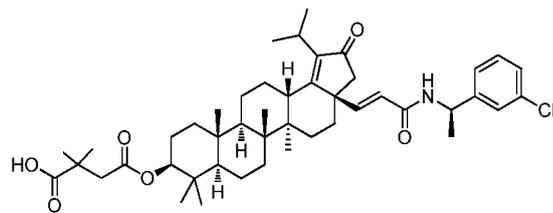
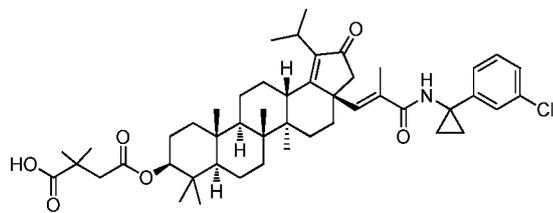
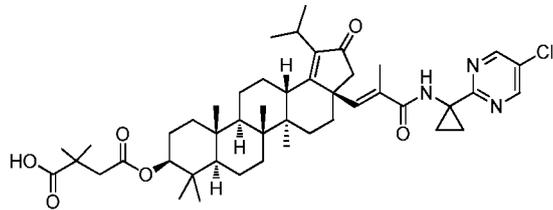
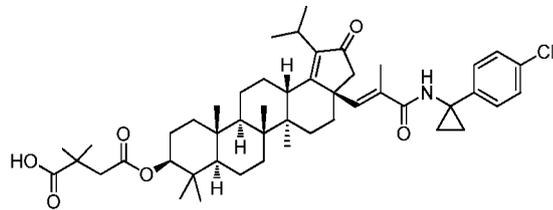
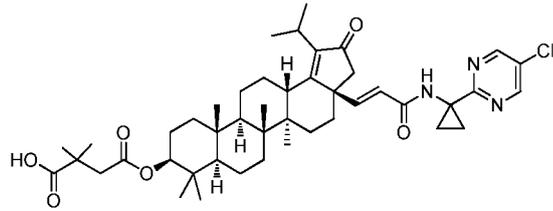
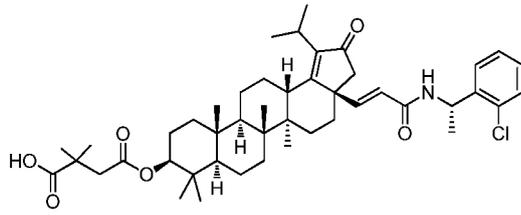
7. Un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable que tiene la estructura:

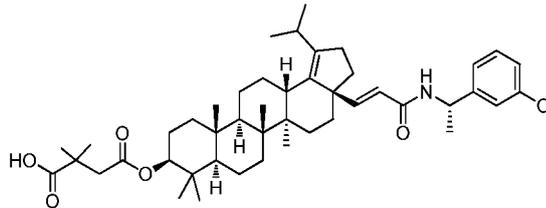
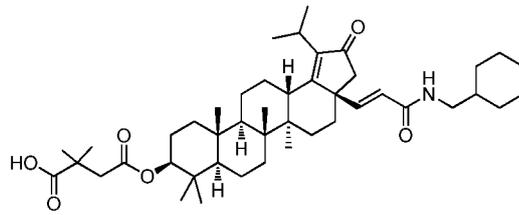


10









- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende diluyentes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las reivindicaciones 1-7.
9. Un compuesto de fórmula (i) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, para su uso en el tratamiento de VIH.
10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 en combinación con uno o más agentes útiles en la prevención de VIH.