

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 452**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2011** **PCT/US2011/038879**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011** **WO2011153315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2011** **E 11726563 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2576585**

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

30 Prioridad:

04.06.2010 US 351338 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2017

73 Titular/es:

VIIV HEALTHCARE UK (NO.5) LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS, GB

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 612 452 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 ácido betulínico C-3 modificados como inhibidores de la maduración del VIH

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

- 10 La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana 1) se mantiene como un problema médico principal, con un estimado de 45 millones de personas infectadas en todo el mundo al final de 2007. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirido) se ha elevado rápidamente. En 2005, se informó de aproximadamente 5,0 millones de nuevas infecciones, y 3,1 millones de personas murieron por SIDA. Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento del VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT, por sus siglas en inglés) o las combinaciones aprobadas de píldoras únicas:

- 15 zidovudina (o AZT o Retrovir®) didanosina (o Videx®), stavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de acavir (o Ziagen®), sal de fumarato de disoproxilo de Tenofovir (o Viread®), emtricitabina (o FTC - Emtrivia®), Combivir® (contiene -3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtrivia®); inhibidores distintos de nucleósido transcriptasa inversa:

- 20 nevirapina (o Viramuna®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®) y etavirina, e inhibidores de la proteasa peptidomimética o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz®) y tripanavir (Atipus®), e inhibidores de la integrasa tales como raltegravir (Isentress®) e inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®).

- 25 Cada uno de estos fármacos solamente puede frenar transitoriamente la replicación vírica si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un efecto profundo en la viremia y el avance de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas en las tasas de mortalidad entre los pacientes de SIDA como consecuencia de la amplia aplicación de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, del 30 al 50 % de los pacientes pueden fallar en última instancia las
30 terapias de combinación de fármacos. La potencia insuficiente del fármaco, el incumplimiento, la penetración restringida al tejido y las limitaciones específicas del fármaco en ciertos tipos celulares (por ejemplo la mayoría de análogos de nucleósido no pueden fosforilarse en células en reposo) pueden contar para la supresión incompleta de los virus sensibles. Adicionalmente, la alta tasa de replicación y el rápido volumen del VIH-1 combinado con la frecuente incorporación de mutaciones, da lugar a la aparición de variantes resistentes a fármacos y a fallos del
35 tratamiento cuando están presentes concentraciones sub-óptimas de fármacos. Por lo tanto, es necesario proporcionar nuevos agentes anti-VIH que exhiban distintos patrones de resistencia, y una farmacocinética favorable así como perfiles de seguridad para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de fusión de VIH mejorados y los antagonistas del correceptor de la entrada del VIH son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que se están estudiando adicionalmente por un número de investigadores.

- 40 Los inhibidores de la unión del VIH son una subclase adicional de compuestos antivíricos que se unen a la glucoproteína de superficie gp120 del VIH, e interfieren con la interacción entre la proteína de superficie gp120 y el receptor CD4 de la célula hospedadora. De esta manera, previenen que el VIH se una al CD4 del linfocito T humano y bloquean la replicación del VIH en la primera etapa del ciclo vital del VIH. Las propiedades de los inhibidores de la unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con utilidad y eficiencia maximizadas como
45 agentes antivíricos. En particular, el documento US 7.354.924 y el documento US 2005/0209246 son ilustrativos de los inhibidores de la unión del VIH.

- Otra clase emergente de compuestos de tratamiento del VIH se denominan inhibidores de la maduración del VIH. La maduración es la última de tantas como 10 o más etapas en la replicación del VIH o el ciclo vital del VIH, en la que el VIH se vuelve infeccioso como consecuencia de varios eventos de escisión mediados por la proteasa del VIH en la
50 proteína gag que en última instancia da como resultado la liberación de la proteína de la cáspida (CA). Los inhibidores de la maduración previenen que la cáspida del VIH se ensamble adecuadamente y madure, que forme una cubierta externa protectora, o que emerja desde las células humanas. En su lugar, se producen virus no infecciosos, previniendo los posteriores ciclos de infección por VIH.

- 55 Ciertos derivados del ácido betulínico han demostrado ahora exhibir potente actividad anti-VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento US 7.365.221 desvela derivados de betulina y dihidrobetulina monoacetiladas, y su uso como agentes anti-VIH. Como se analiza en la referencia '221, la esterificación del ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilscinilo

produjeron derivados que tenían actividad potenciada (Kashiwada, Y., y col., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). Los derivados de ácido betulínico acilado y ácido dihidrobetulínico que son agentes potentes anti-VIH también se describen en la Patente de EE.UU. n.º 5.679.828. La esterificación del carbono 3 de la betulina con ácido succínico también produjo un compuesto capaz de inhibir la actividad VIH-1 (Pokrovskii, A. G. y col., Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. "Vector" 9:458-491 (2001)).

Otras referencias al uso de tratar la infección del VIH con compuestos derivados de ácido betulínico incluyen el documento US 2005/0239748 y el documento US 2008/0207573.

Un compuesto de maduración del VIH que ha estado en desarrollo se ha identificado como Bevirimat o PA-457, con la fórmula química $C_{36}H_{56}O_6$ y el nombre IUPAC ácido 3p-(3-carboxi-3-metil-butanoiloxi)lup-20(29)-en-28-oico.

- 10 También se hace referencia en el presente documento a la solicitud provisional por Bristol-Myers Squibb titulada "AMIDAS C-28 DE DERIVADOS DE ÁCIDO BETULÍNICO C-3 MODIFICADO COMO INHIBIDORES DE LA MADURACIÓN DEL VIH", enviada el 4 de junio de 2010 y asignada con el número de serie de EE.UU. 61/351.332.

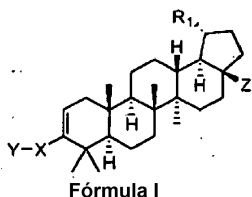
Lo que se necesita ahora en la técnica son nuevos compuestos que son útiles como inhibidores de la maduración del VIH, así como nuevas composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

15 **Sumario de la invención**

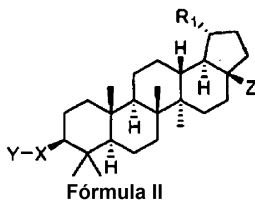
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, II y III a continuación, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas y su uso en pacientes que padecen o son susceptibles a un virus tal como el VIH. Los compuestos de Fórmula I - III son agentes antivíricos eficaces, particularmente como inhibidores el VIH. Son útiles para el tratamiento del VIH y el SIDA.

- 20 Una realización de la presente invención se refiere a un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:

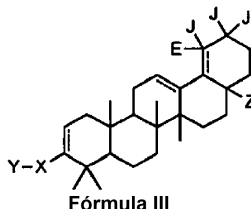
un compuesto de fórmula I



un compuesto de fórmula II



- 25 un compuesto de fórmula III



en las que R_1 es isopropenilo o isopropilo;

J y E son -H o $-CH_3$;

- 30 E está ausente cuando está presente el doble enlace;

X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en las que A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C_{1-6} , -alcoxi C_{1-6} , -haloalquilo C_{1-6} , $-NR_2R_2$, $-COOR_2$, $-C(O)NR_2R_2$, -

$C(O)NR_2SO_2R_3$, $-SO_2NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, -cicloalquil $C_{1-6}-COOR_2$, -alquenil $C_{1-6}-COOR_2$, -alquinil $C_{1-6}-COOR_2$, -alquil $C_{1-6}-COOR_2$, $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$ -tetrazol, y -heteroaril bicíclico- $COOR_2$, en las que R_2 es H, -alquilo C_{1-6} , o -alquilo C_{1-6} sustituido y en las que R_3 es alquilo C_{1-6} y adicionalmente en las que $n = 1-6$;

- 5 Y se selecciona entre el grupo de $-COOR_2$, $-C(O)NR_2R_2$, $-C(O)NR_2SO_2R_3$, $-C(O)NR_2SO_2NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, -cicloalquil $C_{1-6}-COOR_2$, -alquenil $C_{1-6}-COOR_2$, -alquinil $C_{1-6}-COOR_2$, -alquil $C_{1-6}-COOR_2$, $-NHC(O)(CH_2)_n-COOR_2$, $-SO_2NR_2C(O)R_2$, -tetrazol, -CONHOH, -heteroaril bicíclico- $COOR_2$, y $-B(OH)_2$, en las que $n = 1-6$; y

Z se selecciona del grupo de $-COOH$, $-COOR_4$ y $-CH_2OH$, en las que R_4 es alquilo C_{1-6} o alquilfenilo C_{1-6} .

- 10 En una realización adicional, se proporcionan compuestos para tratar mamíferos infectados con un virus, especialmente en los que dicho virus es VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz antivírica de un compuesto que se selecciona del grupo de los compuestos de Fórmulas I, II, III anteriores, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, el compuesto de Fórmulas I, II y/o III pueden administrarse en combinación con una cantidad antivírica de otro agente de tratamiento de SIDA
- 15 seleccionado del grupo que consiste en: (a) un agente antivírico de SIDA; (b) un agente anti-infectivo; (c) un inmunomodulador; y (d) otros inhibidores de la entrada del VIH.

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

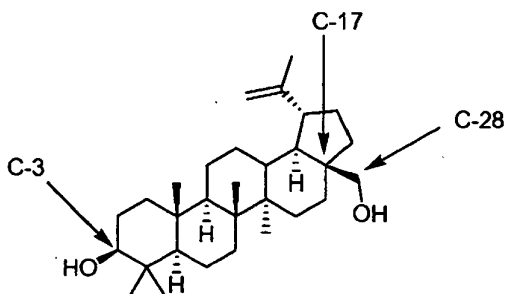
En otra realización de la invención se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de las Fórmulas I, II y III.

- 25 La presente invención se refiere a estos, así como otros finales importantes, descritos en lo sucesivo en el presente documento.

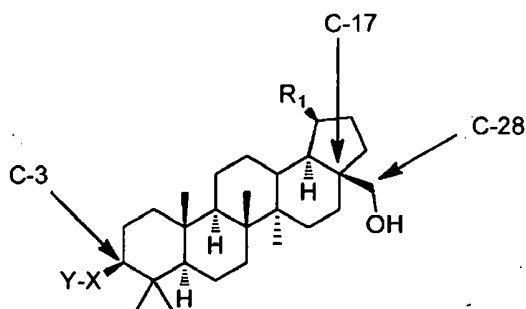
Descripción detallada de las realizaciones

- Dado que los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos y, por lo tanto, aparecer como mezclas de diastereómeros y enantiómeros, la presente divulgación incluye las formas diastereoisoméricas y
- 30 enantioméricas individuales de los compuestos de las Fórmulas I, II, III además de las mezclas de los mismos.

Las expresiones "C-3" y "C-28" se refieren a ciertas posiciones de un núcleo de triterpeno que se numera de acuerdo con las reglas de la IUPAC (porciones representadas a continuación con respecto a un triterpeno ilustrativo: betulina):



- 35 Se mantiene la misma numeración al hacer referencia a la serie de compuestos en los esquemas y la descripción general de los procedimientos.



Definiciones

A menos que se exponga específicamente otra cosa en la solicitud, pueden usarse uno o más de los siguientes términos, y tendrán los siguientes significados:

5 "H" se refiere a hidrógeno, incluyendo sus isótopos, tal como deuterio.

El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, y en las reivindicaciones (a menos que se especifique otra cosa) se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, hexilo y similares.

10 "Fluoroalquilo C₁₋₄" se refiere a alquilo C₁₋₄ F-sustituido en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F, y cada átomo de H puede estar sustituido independientemente por un átomo de F;
 "Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo "arilo" o "Ar" se refiere a grupos monocíclicos con todos carbono o policíclicos anulares condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de pi-electrones conjugado completamente. Los ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo
 15 arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamida, trihalometilo, ureido, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
 20 alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y combinado, un anillo heteroalíclico de cinco a seis miembros.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo anular monocíclico o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos) que tiene en el anillo o anillos uno o más
 25 átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de pi-electrones completamente conjugado. A menos que se indique otra cosa, el grupo heteroarilo puede unirse a un átomo de carbono o de nitrógeno en el grupo heteroarilo. Ha de apreciarse que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente posible como se conoce en la técnica. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroarilo son furilo, tienilo, benzotienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, purinilo, carbazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo y tetrazolilo. Al sustituirse, el
 30 grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tioalcoxi, tiohidroxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometilo, ureido, amino, y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo anular monocíclico o condensado que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan disposiciones estables de enlaces y no
 40 pretenden incluir sistemas que no existirán. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de pi-electrones completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclico son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Al sustituirse, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxi, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro,
 45 carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, C-tioamido; N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, guanilo, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y -NR^xR^y, en el que R^x y R^y son como se han definido anteriormente.

Un grupo "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado, incluyendo grupos de cadena lineal o de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que un intervalo numérico; por ejemplo, "1-20", se indique en el presente documento, significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta, e incluyendo, 20 átomos de carbono). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos de sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente de entre trihaloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, y combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo anular monocíclico con todos carbono o condensado (es decir, anillos que comparten un par adyacente de átomos de carbono) en el que uno o más anillos no tienen un sistema de pi-electrones completamente conjugado. Los ejemplos, sin limitación, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, cicloheptano, ciclohepteno y adamantano. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos de sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente de entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halo, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, C-tioamido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, sulfonamido, trihalometanosulfonamido, trihalometanosulfonilo, sililo, amidino, guanidino, ureido, fosfonilo, amino y $-NR^xR^y$, con R^x y R^y como se ha definido anteriormente.

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

Un grupo "alquino" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que tiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono.

Un grupo "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo como un grupo -O-cicloalquilo como se define en el presente documento.

Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como un grupo -O-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "heteroalícicloxio" se refiere a un grupo heteroalíclico-O- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "tiohidroxilo" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "tioalcoxi" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como un grupo -S-cicloalquilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioariloxi" se refiere tanto a un grupo -S-arilo como un grupo -S-heteroarilo, como se define en el presente documento.

Un grupo "tioheteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-S- con heteroarilo como se define en el presente documento.

Un grupo "tioheteroalícicloxio" se refiere a un grupo heteroalíclico-S- con heteroalíclico como se define en el presente documento.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo $-C(=O)-R$, donde R" se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo), como se define cada uno en el presente documento.

Un grupo "aldehído" se refiere a un grupo carbonilo donde R" es hidrógeno.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo $-C(=S)-R$, con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "ceto" se refiere a un grupo $-CC(=O)C-$, en el que el carbono en cualquiera o ambos lados del $C=O$ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un carbono de un grupo heteroarilo o heteroalíclico.

Un grupo "trihalometanocarbonilo" se refiere a un grupo $Z_3CC(=O)-$ siendo dicho Z un halógeno.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo $-C(=O)O-R$, con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $R^"C(-O)O-$, con R" como se define en el presente documento.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C-carboxi en el que R" es hidrógeno.

- 5 Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CZ_3$ en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2-$ con Z como se ha definido anteriormente.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $Z_3CS(=O)_2NR^X-$ con Z como se ha definido anteriormente y siendo R^X H o alquilo (C_{1-6}).

- 10 Un grupo "sulfino" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$, siendo R" alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$, siendo R" alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a $-S(=O)_2NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo $R^"S(=O)_2NR^X-$, siendo R^X H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

- 15 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=O)NR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^XOC(=S)NR^Y-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

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

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)NR^XR^Y$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $R^XC(=O)NR^Y-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

- 25 Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^XC(=O)NR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y , y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^XNC(=N)NR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y , y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "amidino" se refiere a un grupo $R^XR^YNC(=N)-$, siendo R^X y R^Y independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

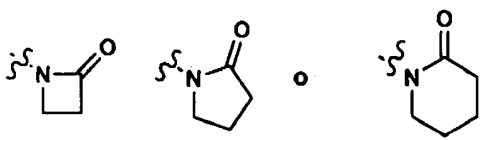
Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.

- 30 Un grupo "sililo" se refiere a $-Si(R^")_3$, siendo R" alquilo (C_{1-6}) o fenilo.

Un grupo "fosfonilo" se refiere a $P(=O)(OR^X)_2$, siendo R^X alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo $-NR^XNR^YR^{Y2}$, siendo R^X , R^Y , y R^{Y2} independientemente H o alquilo (C_{1-6}).

Un grupo "N-lactama cíclica de anillos de 4, 5 o 6 miembros" se refiere a



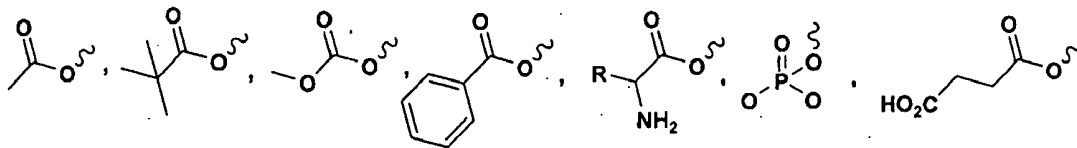
- 35 Cualesquiera de dos grupos R adyacentes pueden combinarse para formar un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico adicional condensado al anillo que lleva inicialmente los grupos R.

5

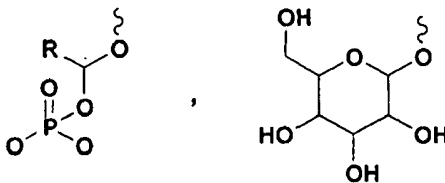
10

20

25

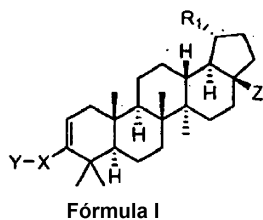


La expresión "éteres de profármacos" incluye tanto fosfato acetales como O-glucósidos. Los ejemplos representativos de dichos éteres de profármacos incluyen



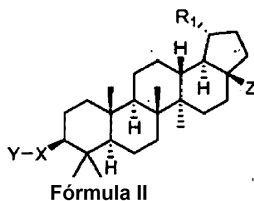
30

un compuesto de fórmula I

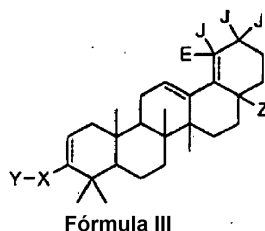


35

un compuesto de fórmula II



un compuesto de fórmula III



5 en las que R_1 es isopropenilo o isopropilo;

J y E son -H o -CH₃;

E está ausente cuando está presente el doble enlace;

10 X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en las que A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₁₋₆-COOR₂, -alquinil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -heteroaril bicíclico-COOR₂,

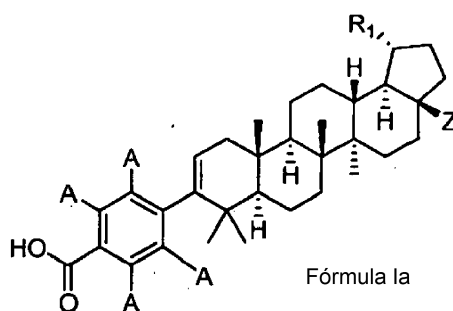
en las que R₂ es H, -alquilo C₁₋₆, o -alquilo C₁₋₆ sustituido y en las que R₃ es alquilo C₁₋₆ y adicionalmente en las que n = 1-6;

15 Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NR₂SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₁₋₆-COOR₂, -alquinil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, -CONHOH, -heteroaril bicíclico-COOR₂, y -B(OH)₂, en las que n = 1-6; y

Z se selecciona del grupo de -COOH, -COOR₄ y -CH₂OH, en las que R₄ es alquilo C₁₋₆ o alquilfenilo C₁₋₆.

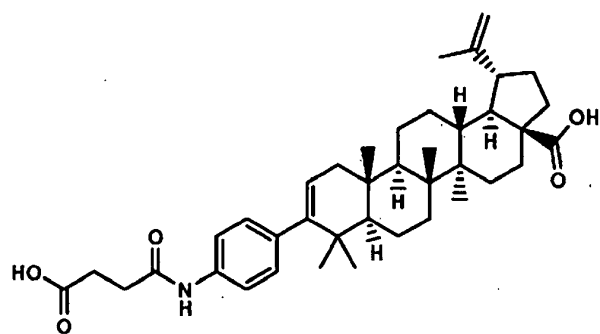
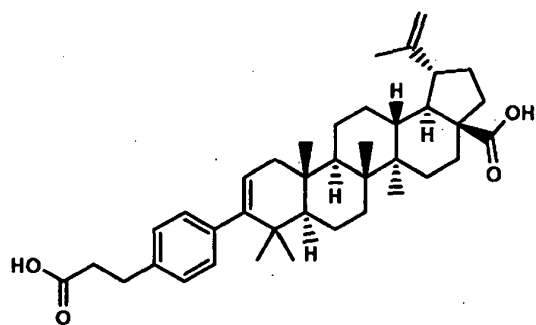
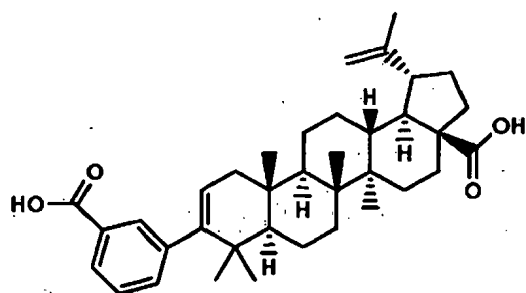
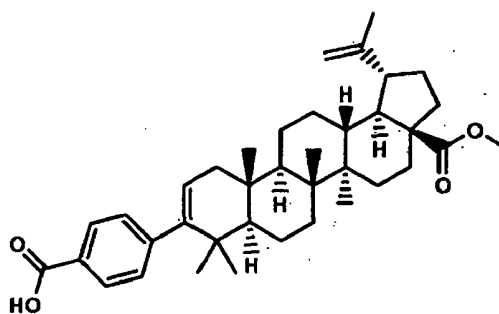
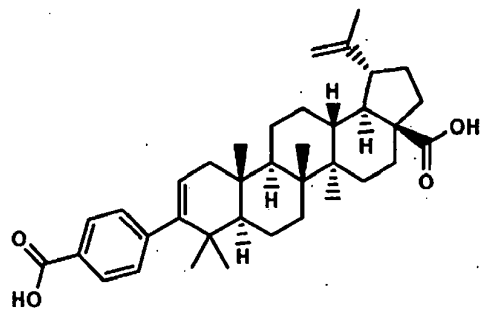
20 Los compuestos más preferidos incluyen aquellos que se incluyen por la Fórmula I. De estos, aquellos en los que X es un anillo de fenilo son incluso más preferidos. Además, se prefieren compuestos de Fórmula I en la que A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C₁₋₃, y -alcoxi C₁₋₃, en la que -halo se selecciona del grupo de -Cl, -F y -Br. También se prefieren compuestos de Fórmula I, en la que Y es -OOH.

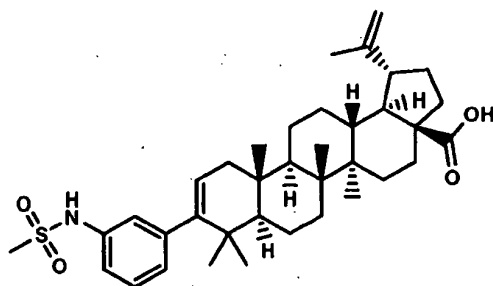
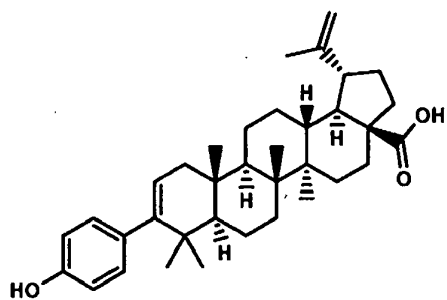
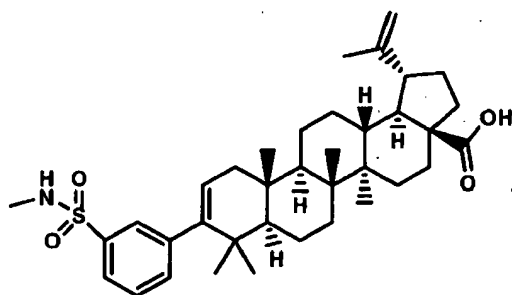
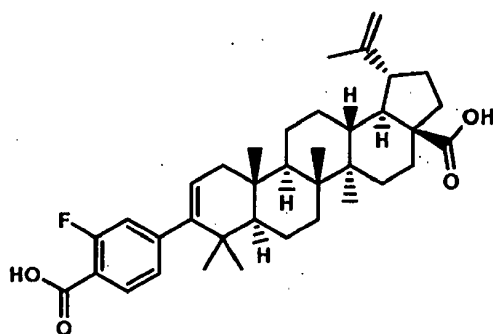
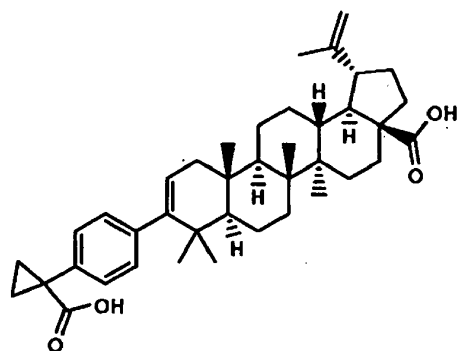
25 En otra realización preferida se proporciona un compuesto de Fórmula Ia a continuación, en la que X es un anillo de fenilo e Y es -COOH en la posición para:

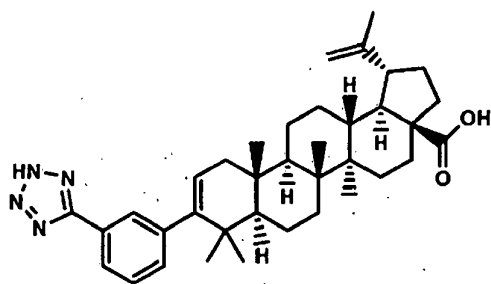
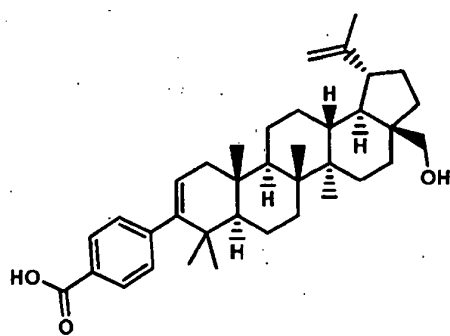
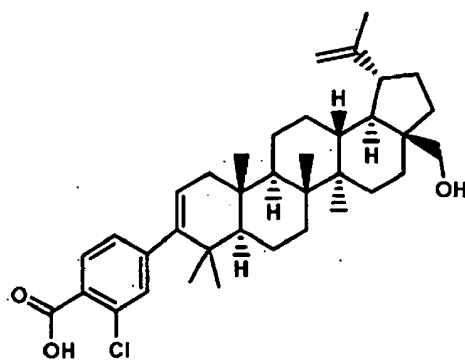
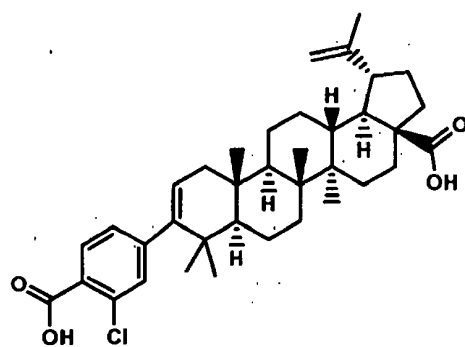
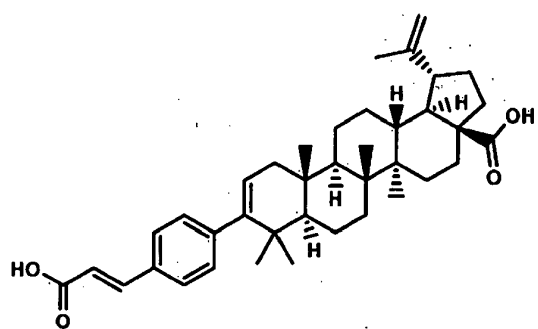


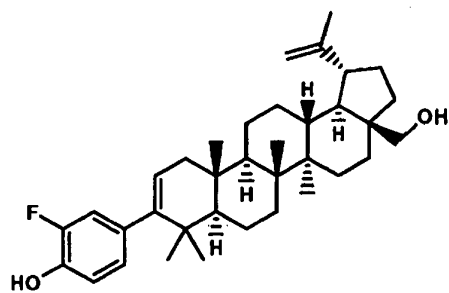
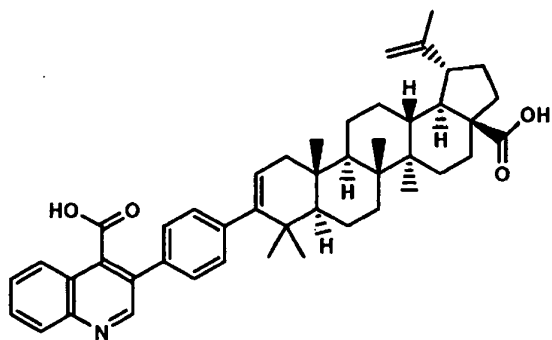
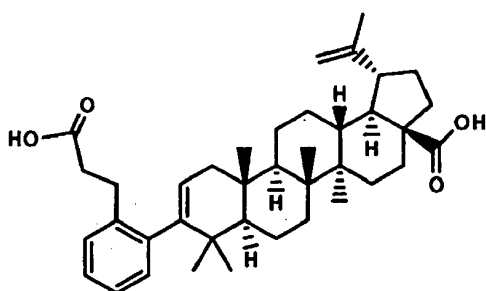
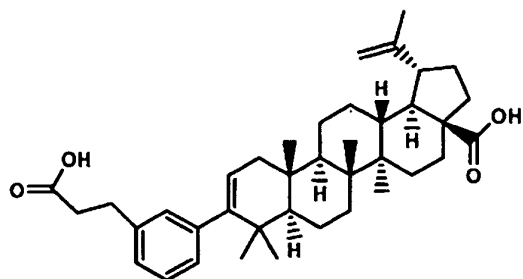
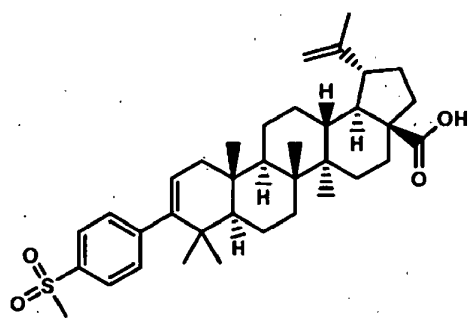
En esta realización, también se prefiere que A sea al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₃ y -alcoxi C₁₋₃. Se prefiere particularmente que A sea al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -flúor, -cloro, -OH, metilo y metoxi.

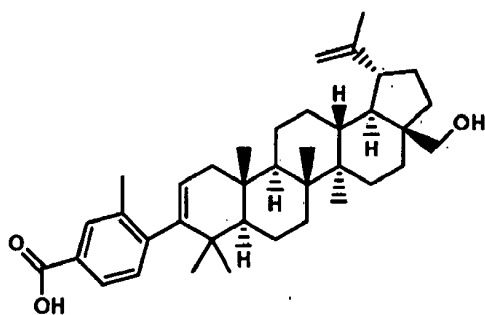
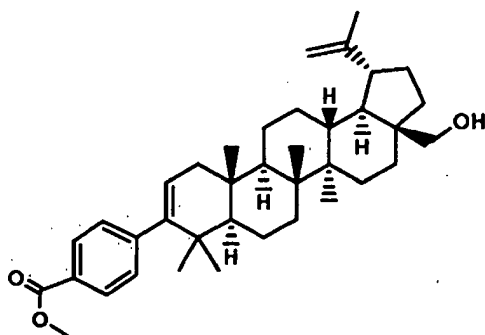
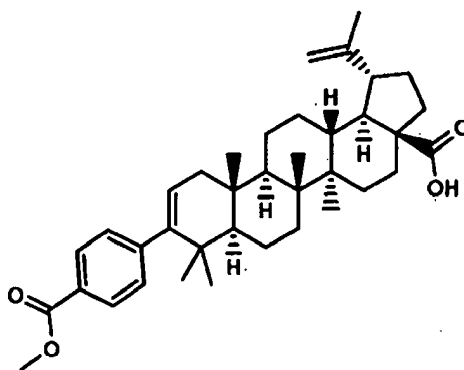
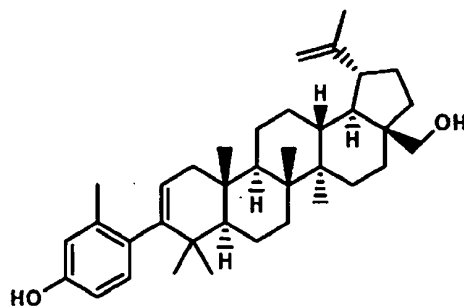
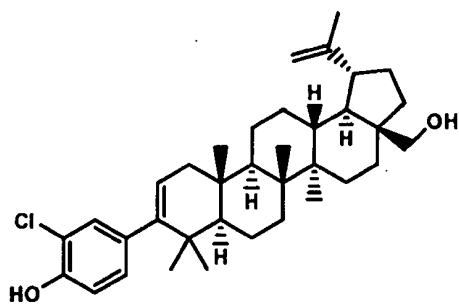
Otros compuestos obtenidos de la Fórmula I que se prefieren como parte de la invención incluyen,

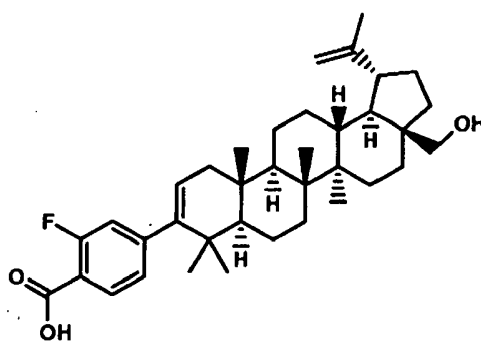
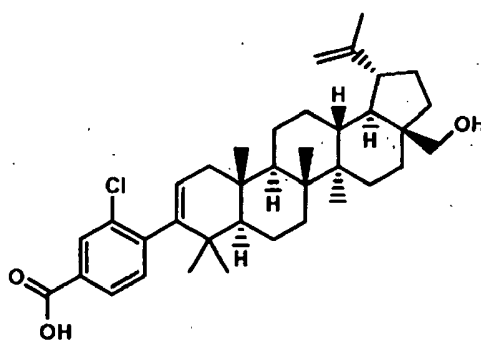
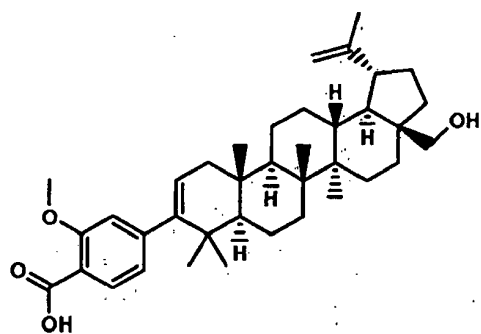
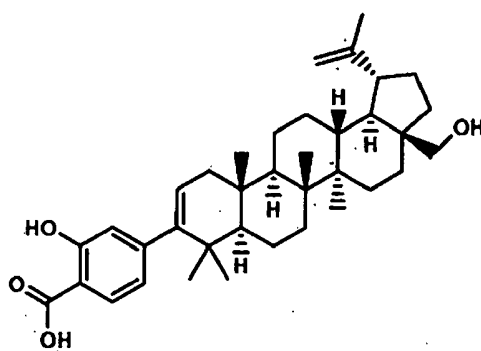


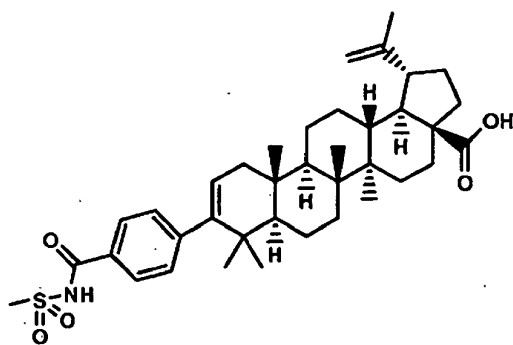
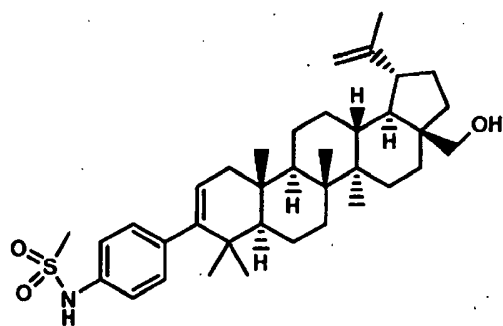
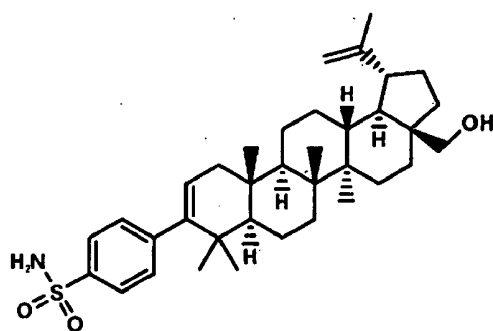
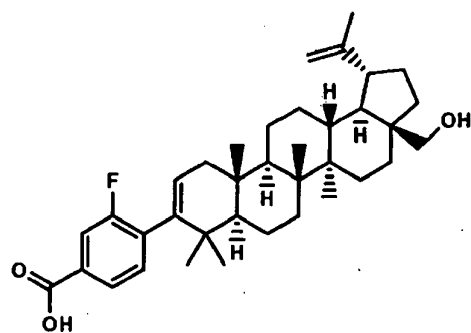
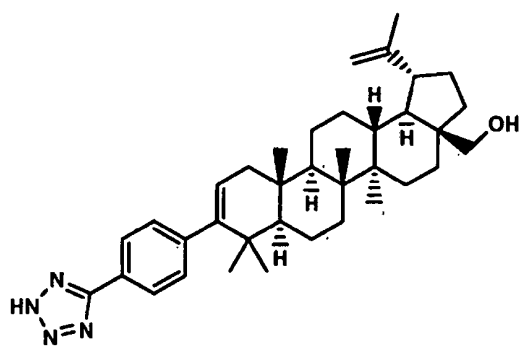


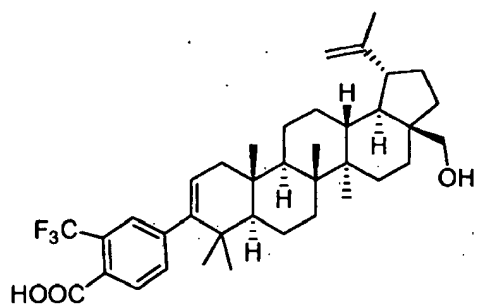
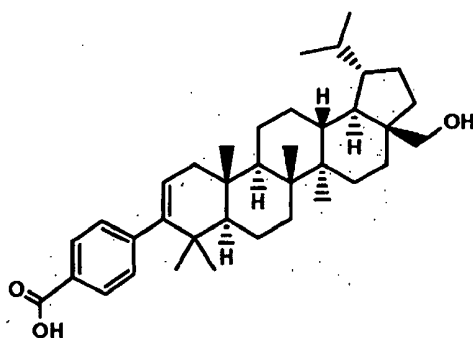
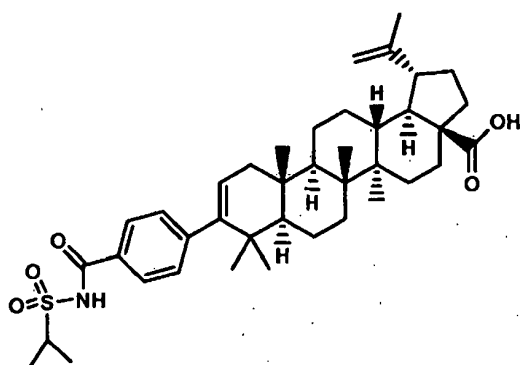




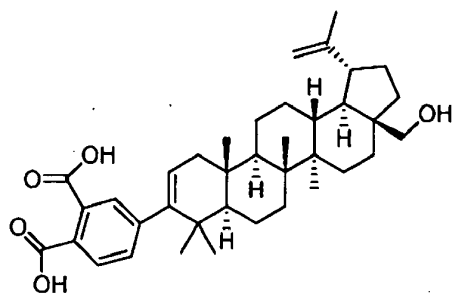




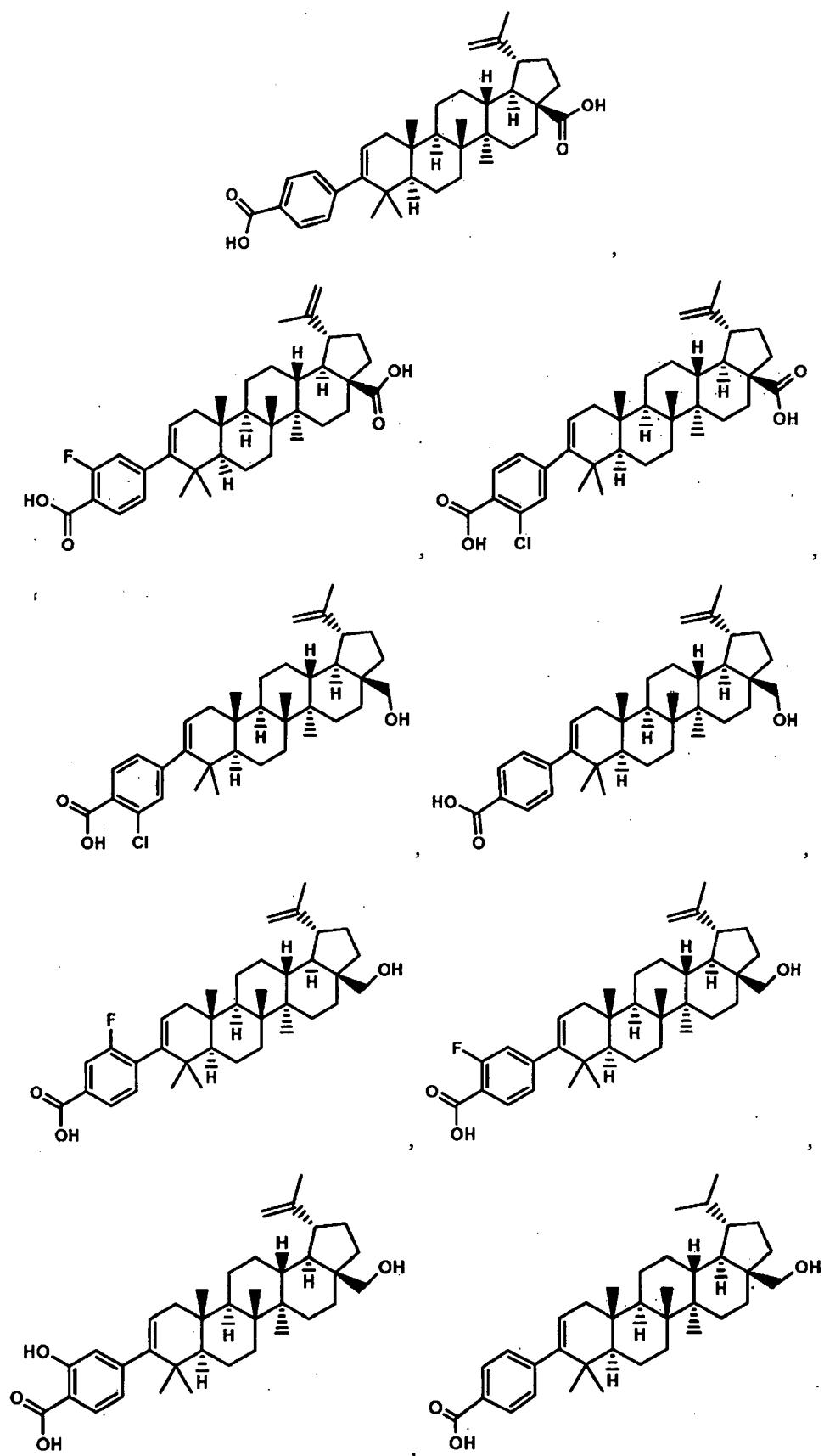




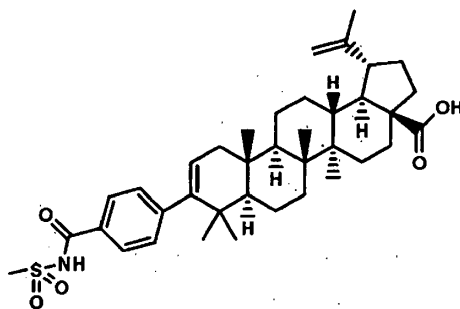
y



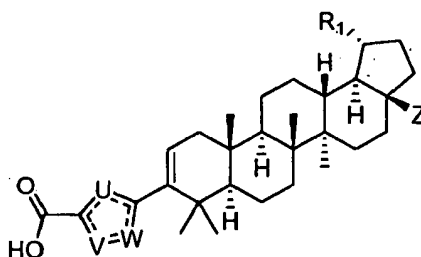
De los anteriores, se prefieren particularmente los siguientes compuestos:



y



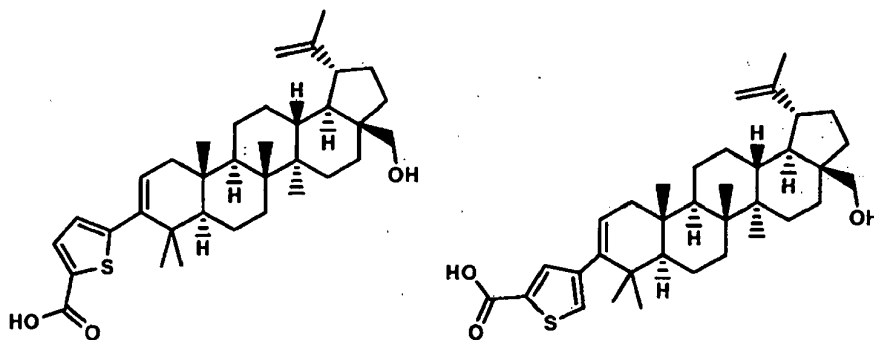
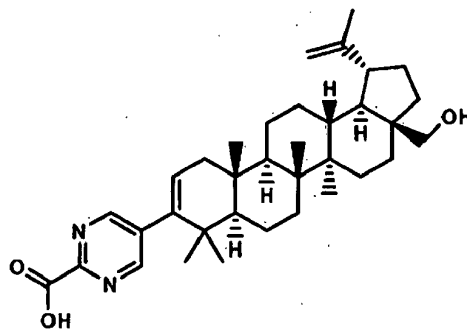
También se prefieren, como parte de la invención, los compuestos de Fórmula I en la que X es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros. En particular, los compuestos de Fórmula I, en la que X es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura, se prefieren particularmente:

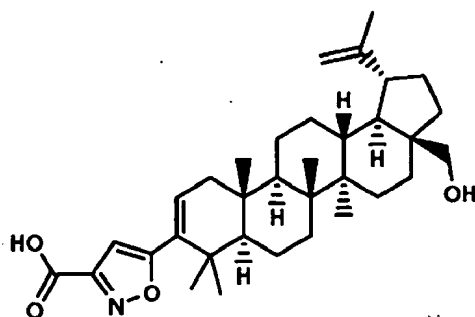
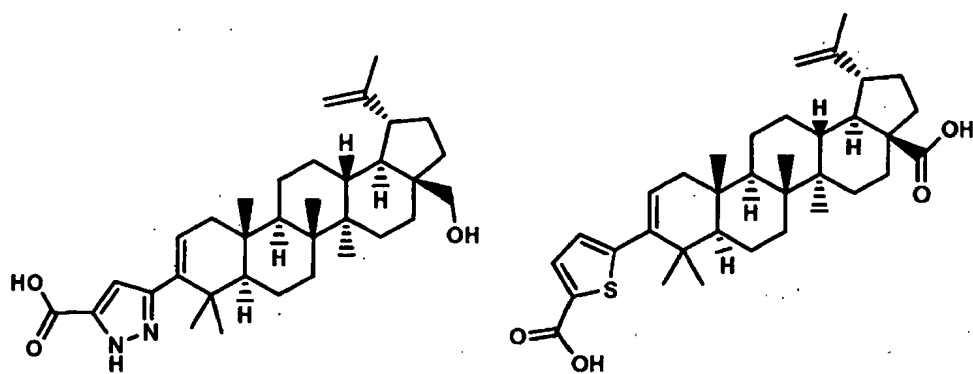


5

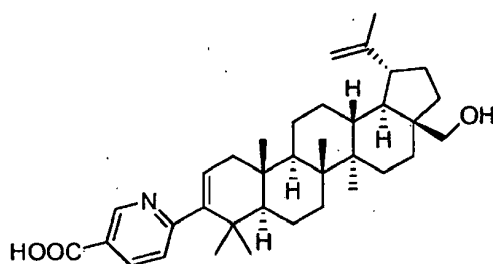
en la que cada uno de U, V y W se selecciona del grupo que consiste en C, N, O y S, con la condición de que al menos uno de U, V y W sea distinto de C. De estos, los compuestos en los que X se selecciona del grupo de tiofeno, pirazol, isoxaxol, y oxadiazol se prefieren particularmente. También se prefieren los compuestos de Fórmula I en la que X es un anillo de heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo de anillos de piridilo y pirimidina.

10 Otros compuestos derivados de la Fórmula I (en la que X es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros) que se prefieren como parte de la invención incluyen los siguientes:

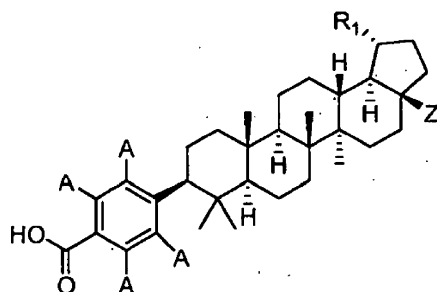




y

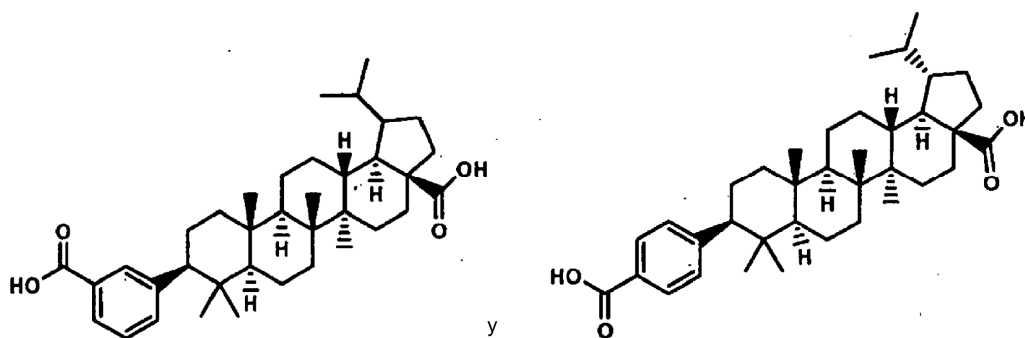


- 5 Otros compuestos de la invención preferidos incluyen aquellos que se incluyen por la Fórmula II como se ha expuesto anteriormente. De estos, los compuestos en los que X es un grupo fenilo e Y es -COOH en la posición para (y A es como se ha expuesto previamente) de acuerdo con la Fórmula IIa, a continuación se prefieren particularmente:



Fórmula IIa

- 10 Otros compuestos preferidos de Fórmula II incluyen los siguientes:



Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con las diversas realizaciones descritas anteriormente, pueden administrarse de forma oral, parenteralmente (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión), por pulverizador de inhalación o rectalmente, y por otros medios, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, disponibles para el experto en la materia. También pueden incluirse uno o más adyuvantes.

De esta manera, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos adicionales para usar en un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones víricas tales como la infección por VIH y el SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que contenga una cantidad antivírica eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmulas I, II y/o III, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad eficaz antivírica" significa la cantidad total de cada componente activo de la composición y un procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, es decir, inhibir, aliviar o curar las afecciones agudas caracterizadas por la inhibición del virus del VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, el término se refiere, a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, aunque se administren en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "tratar, tratando, tratamiento" como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones significan prevenir, aliviar o curar enfermedades asociadas a la infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables oralmente; así como pulverizadores nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, como suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas o supositorios. Los vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas, y se utilizan de esta manera en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

Cuando se administran oralmente como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas típicamente conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir volumen, ácido alginico o alginato sódico como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de la viscosidad y agentes edulcorantes/saborizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato magnésico y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro sódico, o agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados, tales como aceites estériles, blandos, fijados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Los compuestos expuestos en el presente documento pueden administrarse oralmente a humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, normalmente durante un periodo extendido, tales como días, semanas, meses o incluso años. Un intervalo de dosificación preferido es de aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es aproximadamente 1 a 20 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia a la que se somete el hospedador.

También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmulas I, II y/o III expuestos en el presente documento, junto con uno o más agentes distintos útiles en el tratamiento del SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse eficazmente, ya sea en periodos de pre-

exposición y/o bien de post-exposición, en combinación con cantidades eficaces de los antivíricos, inmunomoduladores, anti-infectivos o vacunas de SIDA, tales como aquellos en la siguiente tabla no limitante:

ANTIVÍRICOS		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa (RT))
Amprenavir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Acemannano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-439	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección por VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxilo AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Ángeles, CA)	Infección por VIH, ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Alfa Interferón	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir, ARC
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza el pH del interferón alfa aberrante lábil AR177	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
BMS-234475 (CGP-61755)	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas a SIDA
	Bristol-Myers Squibb/Novartis	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
CI-1012	Warner-Lambert	Infección por VIH-1
Cidofovir	Gilead Science	Retinitis por CMV, herpes, papilomavirus
Sulfato de curdlano	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citoveno	Syntex	Amenaza de la vista
Ganciclovir		CMV periférico retinitis por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RC)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC didesoxicitidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d41
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluoro-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor distinto de nucleósido RT)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirina	Tibotec/ J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simplex
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC

(Continuación) ANTIVÍRICOS		
Nombre del fármaco	Fabricante	Indicación
Interferón alfa-n3 Idinavir	Interferon Sciences Merck	ARC, SIDA Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922 KNI-272 Lamivudina, 3TC	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute Glaxo Wellcome	Retinitis por VIH Enfermedades asociadas al VIH Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de la transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir Nelfinavir	Bristol-Myers Squibb Agouron Pharmaceuticals	Infección por CMV Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapine	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia octapeptídica del Péptido T	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Fosfonoformiato trisódico	Astra Pharm. Products, Inc.	Retinitis por CMV, infección por VIH, otras infecciones por CMV
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Probucof RBC-CD4	Vyrex Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	Infección por VIH, SIDA Infección por VIH, SIDA, ARC
Ritonavir	Abbott	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Estavudina, d4T Diseshidrodesoxi- Timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir Virazol Ribavirina	Glaxo Wellcome Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	Infecciones genitales por VHS & CMV VIH asintomático positivo, LAS, ARC
VX-478 Zalcitabina Zidovudina; AZT	Vertex Hoffmann-LaRoche Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxilo, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA (inhibidor de la transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtide o T-20)	Roche / Trimeris	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de la Fusión vírica
Lexiva® (o Fosamprenavir cálcico)	GSK/Vertex	Infección por VIH, SIDA, inhibidor de proteasa vírica
Selzentry Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)

(Continuación)
ANTIVÍRICOS

Nombre del fármaco TAK-652	Fabricante Takeda	Indicación Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	Infección por VIH, SIDA (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de la Integrasa MK-0518 Raltegravir Truvada®	Merck Gilead	Infección por VIH, SIDA Combinación de Tenofovir disoproxilo sal de fumarato (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de la integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir Combinación triple de fármacos Atripla®	Gilead/Japón Gilead/Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH SIDA en desarrollo Combinación de Tenofovir disoproxilo sal de fumarato (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina) y Sustiva® (Efavirenz)
4'-etinil-d4T	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH SIDA en desarrollo
CMX-157 conjugado lipídico de nucleótido tenofovir Inhibidor de la integrasa GSK1349572	Chimerix GSK	Infección por VIH SIDA Infección por VIH SIDA

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bopirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannano	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	SIDA, sarcoma de Kaposi
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	Bloquea la fusión del VIH con linfocitos CD4+
Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de partículas del núcleo del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 interleucina-2	Cetus	SIDA, combinación con AZT
IL-2 interleucina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 interleucina-2 (aldeslucina)	Chiron	SIDA, aumento en recuentos de linfocitos CD4
Inmunoglobulina intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
Ditio carbamato de imunotiol dietilo	Merieux Institute	SIDA, ARC
Alfa-2 interferón	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramilo-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT

(Continuación)

INMUNOMODULADORES

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 Humano Recombinante Soluble	Genentech	SIDA, ARC
rCD4-IgG híbridos		SIDA, ARC
Recombinant Soluble Human CD4	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
SK&F106528 T4 Soluble	Smith Kline	Infección por VIH
Thymopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Tumor Necrosis Factor; TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma

ANTI-INFECTIVOS

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con Primacina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla de Nistatina pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Eflornitina de ornidilo	Merrell Dow	PCP
Isetionato de pentamidina (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimethoprim/sulfa		Antibacteriano
Piritrexim	Burroughs Wellcome	Tratamiento de PCP
Isetionato de pentamidina para inhalación	Fisons Corporation	Profilaxis de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc diarrhea	Criptosporídico
Intraconazol-R51211	Janssen-Pharm.	Histoplasmosis; meningitis criptocócica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP
Daunorubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina recombinante humana	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia de AZT
Hormona del crecimiento recombinante humana	Serono	Desgaste relacionado con el SIDA, caquexia
Acetato de megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociada a SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Desgaste relacionado con el SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionadas con el SIDA

- 5 Adicionalmente, los compuestos de la divulgación expuesta en el presente documento pueden usarse en combinación con inhibidores de la entrada del VIH. Los ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se analizan en DRUGS OF THE FUTURE, 1999,24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, N.º 5, Mayo de 2000, pp. 183-194 e *Inhibitors of the entry of HIV into host cells*. Meanwell, Nicholas A.;Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461.
- 10 Específicamente los compuestos pueden utilizarse en combinación con inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión y antagonistas del receptor de quimiocinas dirigidos bien al correceptor CCR5 o bien al CXCR4. Los inhibidores de la unión del VIH también se exponen en el documento US 7.354.924 y en el documento US 2005/0209246.

Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente divulgación con antiviricos de SIDA, inmunomoduladores, anti-infectivos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas no se limita a la lista en la

Tabla anterior sino que incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de SIDA.

Las combinaciones preferidas son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor distinto de nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tales como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferido de la proteasa del VIH es Reyataz® (principio activo Atazanavir). Típicamente se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esta puede co-administrarse con una dosis baja de Ritonavir (50 a 500 mg). Otro inhibidor preferido de la proteasa de VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa de VIH es idinavir, que es la sal de sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentaneamida, y se sintetiza de acuerdo con el documento US 5.413.999. El indinavir se administra generalmente a una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de la proteasa preferidos son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor preferido de la proteasa del VIH es saquinavir que se administra en una dosificación de 600 a 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores distintos de nucleósido preferidos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados limitando la expansión y el grado de infección del VIH. Las combinaciones preferidas incluyen aquellas con los siguientes (1) indinavir con efavirenz y, opcionalmente, AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC; (2) indinavir, y cualquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, en particular, indinavir y AZT y 3TC; (3) stavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de fumarato de disoproxilo de tenofovir y emtricitabina.

En tales combinaciones el compuesto de la presente invención y otros principios activos pueden administrarse separadamente o en conjunción. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente a o posterior a la administración de otro principio o principios.

QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

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

Abreviaturas

Una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales ya conocidas por los expertos en la técnica, pueden usarse a lo largo de la descripción de la divulgación y los ejemplos:

h	= hora(s)
min	= minuto(s)
ta	= temperatura ambiente
mol	= mol(es)
mmol	= milimol(es)
g	= gramo(s)
mg	= miligramo(s)
ml	= mililitro(s)
TFA	= ácido trifluoroacético
DCE	= 1,2-Dicloroetano
DMAP	= 4-dimetilaminopiridina
DMF	= N,N-dimetilformamida

KHMDS	= hexametildisilazida potásica
TMS	= trimetilsililo
DCM	= diclorometano
MeOH	= metanol
THF	= tetrahidrofurano
EtOAc	= acetato de etilo
DME	= dimetoxietano

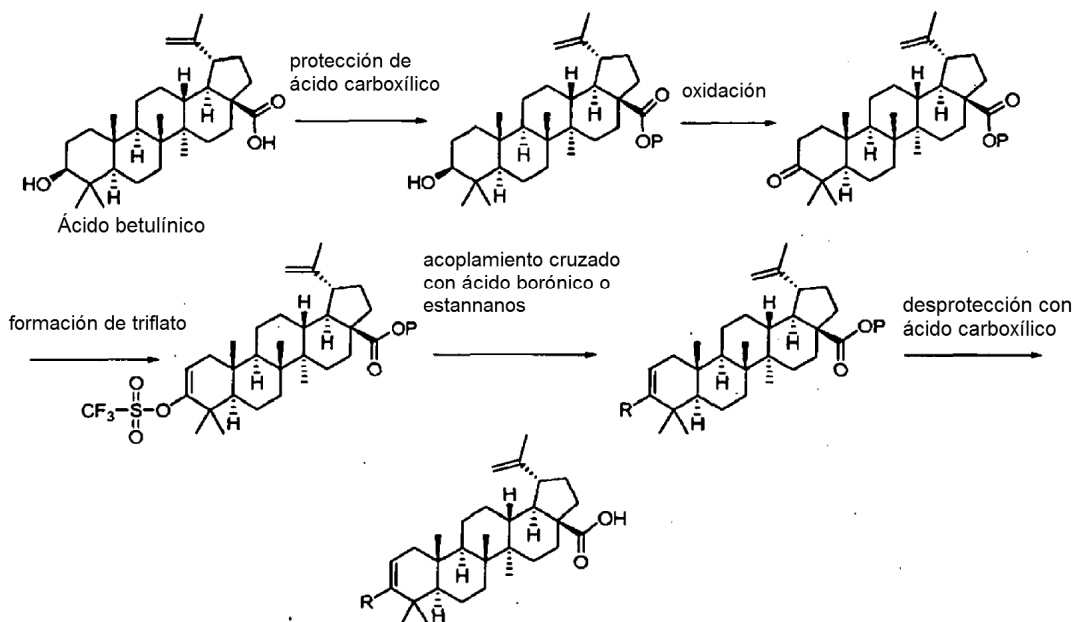
TLC	= cromatografía de capa fina
DMSO	= dimetilsulfóxido
PCC	= clorocromato de piridinio
ATM	= atmósfera(s)
HOAc	= ácido acético
TBAF	= fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPSCI	= tercbutildifenilclorosilano
Hex	= hexano(s)

Preparación de compuestos de Fórmulas I, II y III Esquemas de la química general:

Los compuestos de Fórmula I y II pueden prepararse a partir de ácido betulínico y/o betulina disponibles en el mercado (Aldrich, otros), mediante la química descrita en los siguientes esquemas.

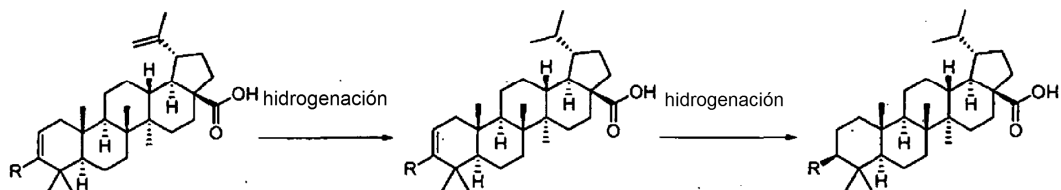
- 5 Los esquemas de reacción generales se exponen como se indica a continuación:

Esquema 1

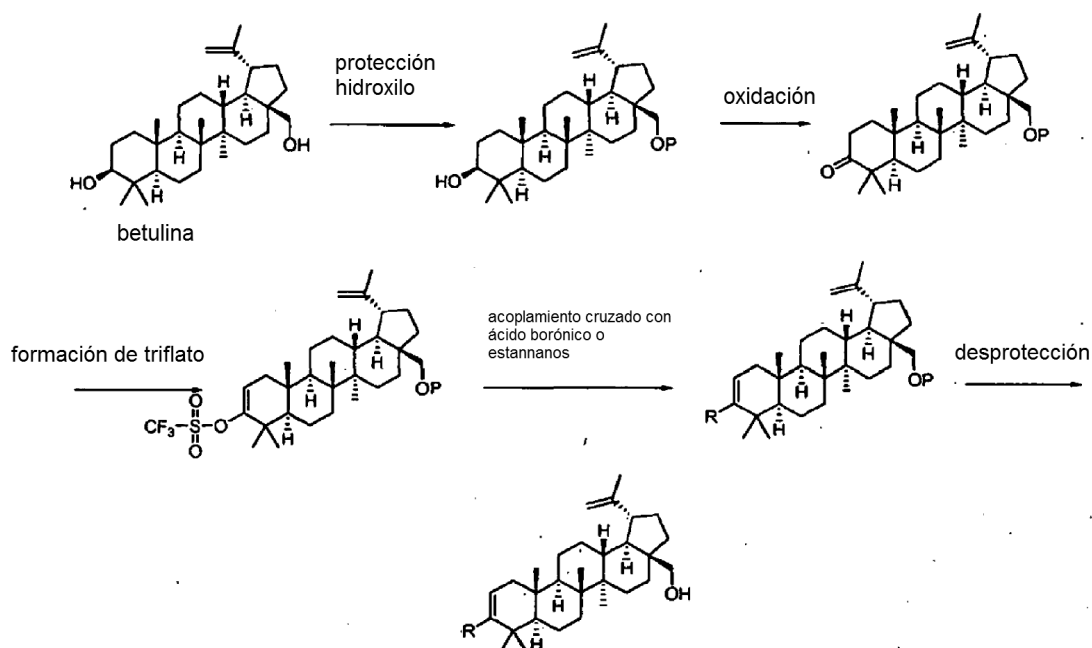


- 10 El ácido carboxílico en la posición C-28 puede protegerse con un grupo protector adecuado. La oxidación convencional (es decir, PCC, Dess-Martin, Swern) produce la cetona C-3 que después se convierte en el triflato usando procedimientos disponibles para los expertos en la técnica. El acoplamiento cruzado catalizado con paladio con ácido borónico o estannanos (acoplamientos de Suzuki o Stille estándar) seguido de la desprotección del ácido carboxílico proporciona los derivados de ácido betulínicos modificados C-3. Los compuestos de Fórmula II derivados de ácido betulínico pueden prepararse tomando los compuestos de fórmula I con el ácido C-28 e hidrogenación por etapas o en una única etapa de los dobles enlaces presentes en la molécula como se muestra en el esquema 2.

Esquema 2

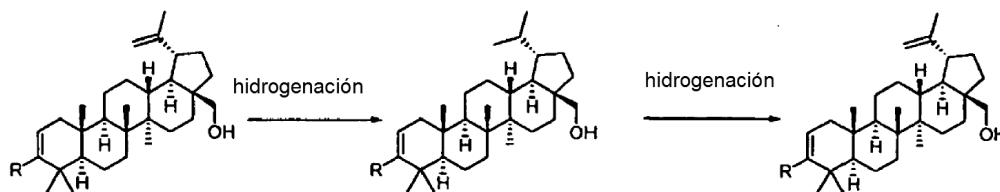


Esquema 3

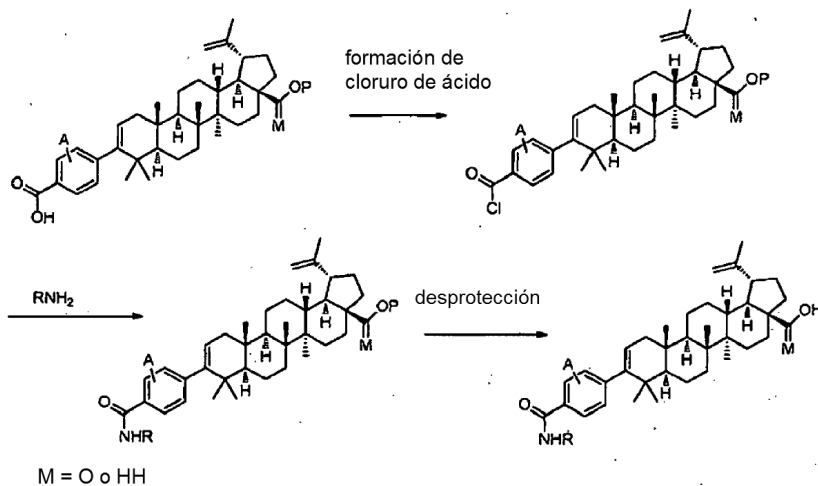


La preparación de compuestos de fórmula I, donde $Z = -CH_2OH$, puede hacerse de una manera similar partiendo de betulina en lugar de ácido betulínico como se indica a continuación: el grupo hidroxilo en la posición C-28 de betulina puede protegerse con un grupo protector hidroxilo adecuado. La oxidación estándar (es decir PCC, Dess-Martin) produce la cetona C-3 que después se convierte en el triflato usando procedimientos disponibles para los expertos en la técnica. El acoplamiento catalizado por paladio con ácido borónico o estannanos (acoplamientos de Suzuki o Stille estándar) seguido de la desprotección del ácido carboxílico, proporciona los derivados de betulina modificados C-3. Los compuestos de Fórmula II obtenidos a partir de betulina pueden prepararse tomando los compuestos de fórmula I con el grupo hidroxilo C-28 e hidrogenación por etapas, o en una única etapa, de los dobles enlaces presentes en la molécula como se muestra en el esquema 4.

Esquema 4



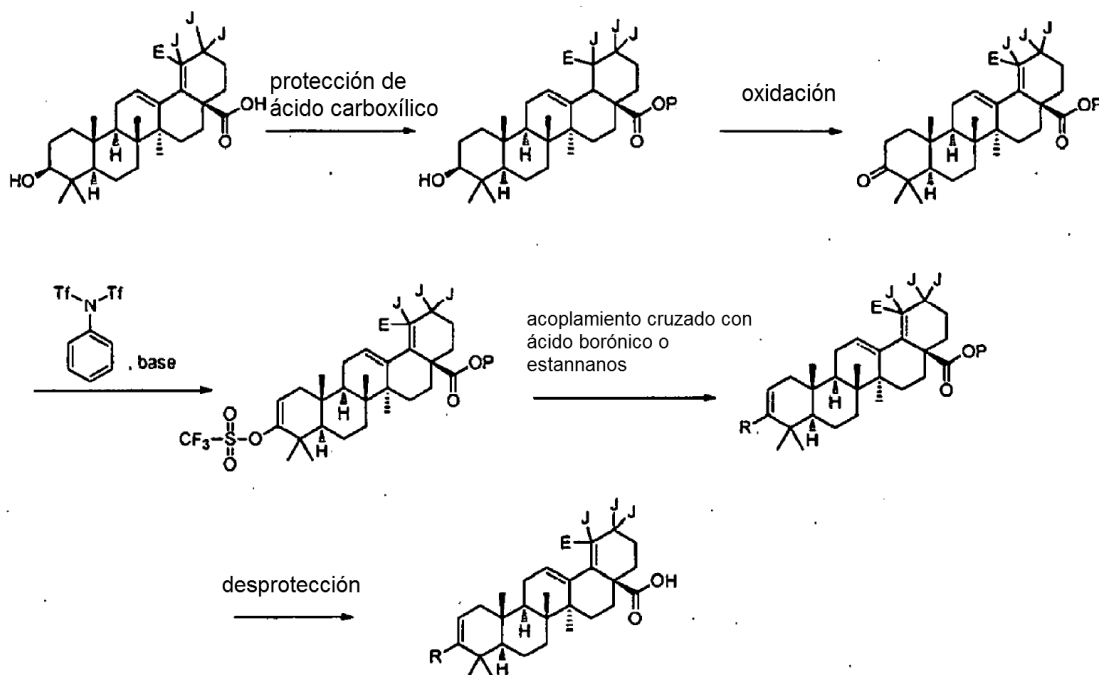
Esquema 5



Algunos compuestos de Fórmula I que contienen un ácido carboxílico en el sustituyente en la posición C-3 del núcleo pueden derivarse adicionalmente convirtiendo el ácido carboxílico en un cloruro de ácido seguido de la adición de una amina. La desprotección del ácido C-28 o ácido carboxílico produce los compuestos finales.

- 5 Los mismos métodos sintéticos pueden aplicarse para preparar compuestos de Fórmula III usando ácido ursólico, ácido oleanico o ácido morónico (oxidación no es necesaria en este caso, ya que la cetona C-3 ya está presente) como material de partida en lugar de ácido betulínico o betulina como se muestra, por ejemplo, en el siguiente esquema:

Esquema 6



Ejemplos

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran síntesis típicas de los compuestos de las Fórmulas I, II y III como se ha descrito en general anteriormente. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar la divulgación de ningún modo. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

Química

Procedimientos típicos y caracterización de los ejemplos seleccionados:

- 15 A menos que se indique otra cosa, se usaron directamente disolventes y reactivos según se obtuvieron a partir de fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó en Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula 0,040-0,063; EM Science supply). Los espectros de RMN ^1H se registraron en un Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz como se indica). Los desplazamientos químicos se indicaron en ppm en la escala δ con respecto a $\delta\text{TMS} = 0$. Las siguientes referencias internas se usaron para los protones residuales en los siguientes disolventes: CDCl_3 (δ_{H} 7,26), CD_3OD (δ_{H} 3,30), Acético- d_4 (Ácido acético d_4) (δ_{H} 11,6, 2,07), DMSOmix o DMSO- D_6 - CDCl_3 (δ_{H} 2,50 y 8,25) (relación 75 %:25 %), y DMSO- D_6 (δ_{H} 2,50). Se emplearon acrónimos estándar para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), s a (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), a (ancho), ap. (aparente). La constante de acoplamiento (J) está en Hertzios. Los dos datos de cromatografía líquida (CL) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector UV-Vis SPD-10AV con datos de espectrometría de masa (EM) determinados usando una Micromass Platform para el análisis por CL en modo electronebulización.
- 25

Procedimientos CL/EM

Procedimiento 1

- 5 % de inicio de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos
 Caudal = 4 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 95 %/Acetonitrilo al 5 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Agua al 5 %/Acetonitrilo al 95 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = PHENOMENEX- LUNA 3,0 x 50 mm S10

Procedimiento 2

- 10 % de inicio de B = 30, % final de B = 95 durante un gradiente de 5 minutos
 Caudal = 2 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Acetonitrilo al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = Supelco Acentis 4,6 x 50 mm 2,7 µm C18

Procedimiento 3

- 15 % de inicio de B = 30, % final de B = 95 durante un gradiente de 6 minutos
 Caudal = 1,5 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Acetonitrilo al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = Supelco Acentis 4,6 x 50 mm 2,7 µm C18

20 Procedimiento 4

- % de inicio de B = 30, % final de B = 95 durante un gradiente de 6 minutos
 Caudal = 2 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Acetonitrilo al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = Supelco Acentis 4,6 x 50 mm 2,7 µm C18

Procedimiento 5

- 30 % de inicio de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 4 minutos
 Caudal = 4 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 95 %/Acetonitrilo al 5 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Agua al 5 %/Acetonitrilo al 95 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = LUNA 3,0 x 50 mm S10

Procedimiento 6

- 35 % de inicio de B = 10, % final de B = 95 durante un gradiente de 7 minutos
 Caudal = 2 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Acetonitrilo al 100 %
 Columna = Ascentis C-18, 4,6 x 50 mm 2,7 µm

Procedimiento 7

- 40 % de inicio de B = 0, % final de B = 100 durante un gradiente de 2 minutos
 Caudal = 4 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 95 %/Metanol al 5 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Agua al 5 %/Metanol al 95 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = PHENOMENEX- LUNA 3,0 x 50 mm S10

Procedimiento 8

- 45 % de inicio de B = 20, % final de B = 95 durante un gradiente de 12 minutos
 Caudal = 1 ml/Min
 Disolvente A = Agua al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Disolvente B = Metanol al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM
 Columna = PHENOMENEX- LUNA 4,6 x 150 mm 5µm C5

50

Procedimiento 9

% de inicio de B = 70, % final de B = 95 durante un gradiente de 5 minutos

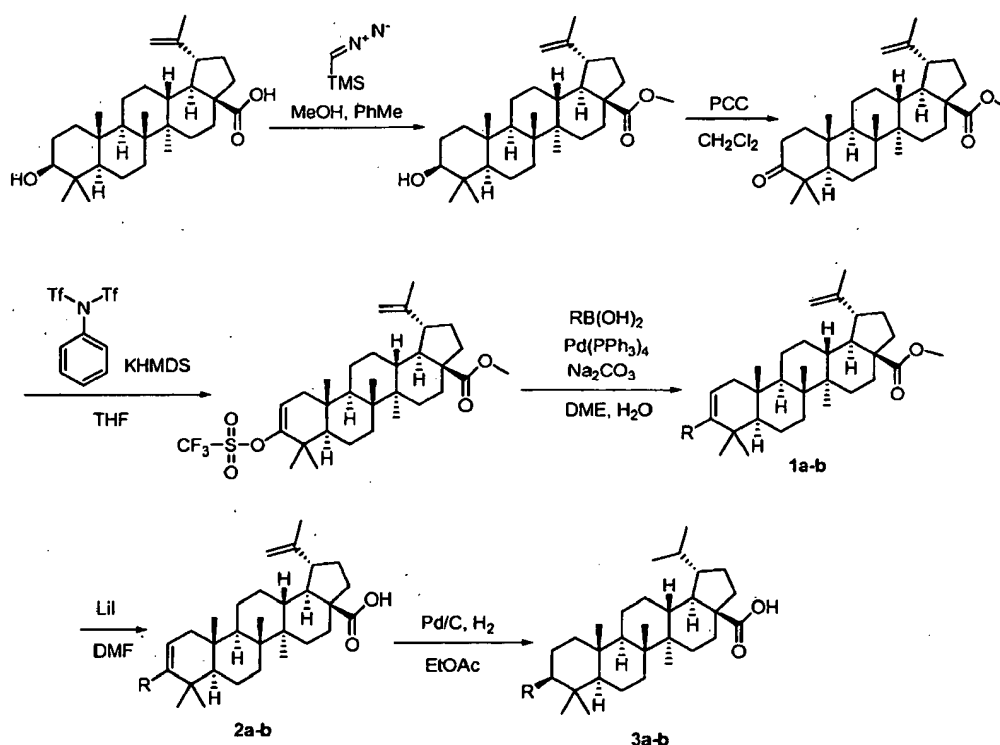
Caudal = 1,2 ml/Min

Disolvente A = Agua al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM

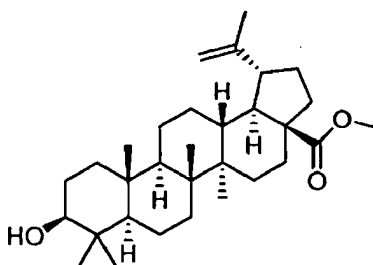
5 Disolvente B = Metanol al 100 %/Acetato de Amonio 10 mM

Columna = Waters Xbridge 4,6 x 50 mm 5 μ m C18

Preparación de compuestos



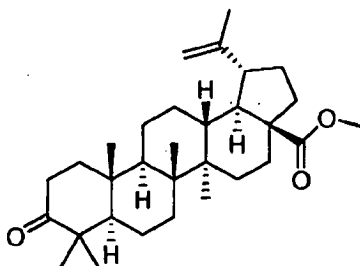
10 Preparación de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-metilo.



15 A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (1 g, 2,190 mmol) en MeOH (5 ml) y tolueno (5,00 ml) se le añadió (diazometil)trimetilsilano (1,642 ml, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido y se formó un nuevo producto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando el producto deseado 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-metilo en forma de un sólido de color blanco (1 g, 97 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,65 (s, 3 H), 0,76 (s, 3 H), 0,81 (d, J = 12,67 Hz, 6 H), 0,94 (s, 3 H), 0,96-1,63 (m, 18 H), 1,65 (s, 3 H), 1,72 - 1,87 (m, 2 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 2,85 - 3,09 (m, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 4,26 (d, J = 4,58 Hz, 1 H), 4,58 (s, 1H), 4,70 (d, J = 1,83 Hz, 1 H).

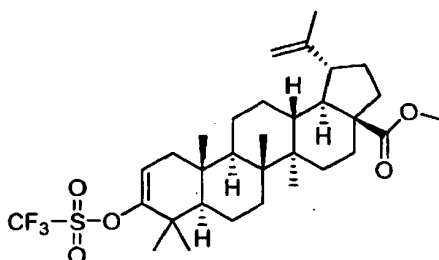
20

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



A una solución de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,13aR,13bR)-metilo (4 g, 8,50 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió PCC (5,50 g, 25,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido y se generó un nuevo compuesto. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por biotage usando acetato de etilo/hexanos (0-20 %), dando el producto deseado 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-metilo en forma de un sólido de color blanco (4 g, 100 %). RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,85 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,00 - 1,64 (m, 17 H), 1,65 (s, 3 H), 1,73 - 1,84 (m, 3 H), 2,07 - 2,23 (m, 2 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 2,86 - 3,00 (m, 1 H), 3,56 - 3,63 (s, 3 H), 4,58 (s, 1 H), 4,71 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H).

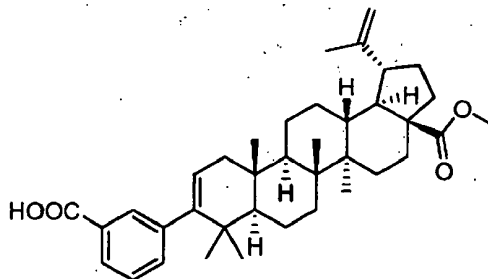
Preparación de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)xi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-metilo



A una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-metilo (2 g, 4,27 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (3,05 g, 8,53 mmol) en THF (30 ml) a -78°C se le añadió lentamente KHMDS (0,5 M en Tolueno) (17,07 ml, 8,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C . El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido y se generó un nuevo compuesto. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno y se purificó por biotage usando acetato de etilo/hexanos (0-5 %), proporcionando 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)xi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-metilo en forma de un sólido de color blanco (1,8 g, 70 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 0,97 (d, $J = 7,78$ Hz, 3 H), 1,01 - 1,05 (m, 6 H), 1,13 (s, 3 H), 1,15 - 1,67 (m, 15 H), 1,68 - 1,82 (m, 5 H), 1,84 - 1,98 (m, 2 H), 2,17 (dd, $J = 17,07, 6,78$ Hz, 1 H), 2,22 - 2,34 (m, 2 H), 2,88 - 3,12 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,62 (s, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 5,57 (dd, $J = 6,78, 1,76$ Hz, 1 H).

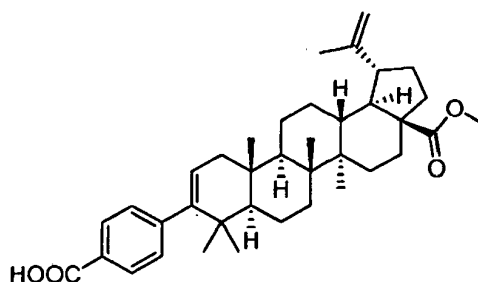
Procedimiento general para la preparación de los ejemplos 1a-b

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



Una mezcla de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-metilo (240 mg, 0,399 mmol), ácido 3-boronobenzoico (133 mg, 0,799 mmol), carbonato sódico (212 mg, 1,997 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (46,2 mg, 0,040 mmol) en DME (2,000 ml) y agua (2 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. Los análisis por TLC y CLEM indicaron que el material de partida se había consumido, y el producto deseado se formó. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por biotage usando acetato de etilo/hexanos (0-100 %) acetato de etilo/hexanos, dando el producto deseado ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(metoxicarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 50 %). CLEM: m/e 571,47 (M-H)⁻, 3,91 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,88 (d, J = 5,19 Hz, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,00 - 1,56 (m, 15 H), 1,57 - 1,73 (m, 5 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 2,07 (dd, J = 17,24, 6,26 Hz, 1 H), 2,11 - 2,17 (m, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,85 - 3,03 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 4,59 (s, 1 H), 4,72 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 4,58 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 7,93 Hz, 1 H).

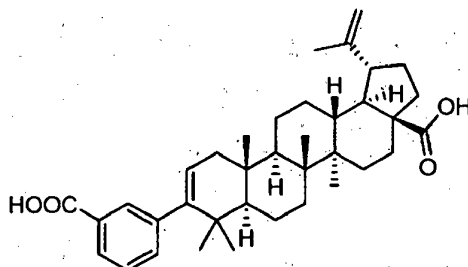
Ejemplo 1b: Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(metoxicarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(metoxicarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (ejemplo 1a) usando ácido 4-boronobenzoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 26 %). CLEM: m/e 571,47 (M-H)⁻, 8,27 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (s, 6 H), 0,92 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,00 - 1,72 (m, 17 H), 1,67 (s, 3 H), 1,74 - 1,86 (m, 2 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 2,11 - 2,17 (m, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 1 H), 2,89 - 3,02 (m, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 4,59 (s, 1 H), 4,72 (d, J = 2,14 Hz, 1 H), 5,24 (dd, J = 6,10, 1,53 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 8,55 Hz, 2 H).

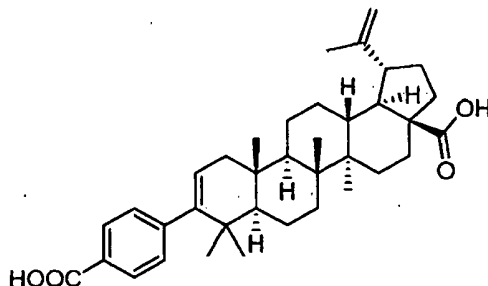
Procedimiento general para la preparación del ejemplo 2a-b

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



Una mezcla de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(metoxycarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (140 mg, 0,244 mmol) y litio bromo (425 mg, 4,89 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 días. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido y se observó el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente se purificó por HPLC, proporcionando el producto deseado ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(3-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 17 %). CLEM: m/e 557,48 (M-H)⁻, 5,67 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,01 - 1,76 (m, 17H), 1,68 (s, 3H), 1,79 - 1,89 (m, 2 H), 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 2,27-2,32 (m, 1 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,73 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 5,26 (d, J = 4,77 Hz, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,40 (t, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 7,53 Hz, 1 H).

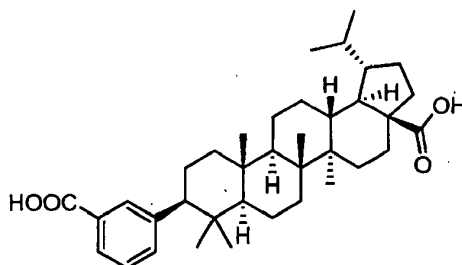
Ejemplo 2b: Preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico.



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(3-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 2a). El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 19 %). CLEM: m/e 557,46 (M-H)⁻, 5,44 min (procedimiento 6). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,94 (s, 6H), 0,98 (s, 3 H), 0,99 - 1,72 (m, 17 H), 1,66 (s, 3 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 2,01 - 2,17 (m, 2 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,92 - 3,04 (m, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,71 (d, J = 2,14 Hz, 1 H), 5,22 (d, J = 4,58 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 7,93 Hz, 2 H), 7,81 (d, J = 8,24 Hz, 2 H).

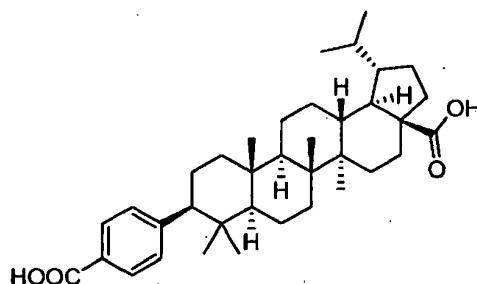
Procedimiento general para la preparación de los ejemplos 3a-b

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



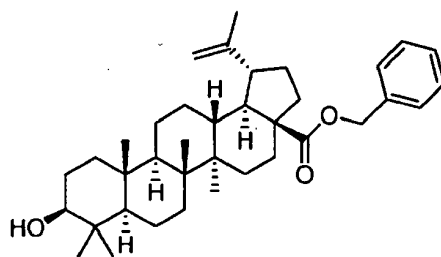
A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(3-carboxifenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (20 mg, 0,036 mmol) en EtOAc (3 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (4 mg, 0,0036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 ATM de H₂ durante 36 h. El análisis por CLEM indicó que la reacción estaba completa y el producto deseado se formó. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite que se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, proporcionando ácido (3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,13aR,13bR)-9-(3-carboxifenil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 38 %). CLEM: m/e 561,45 (M-H)⁺, 3,53 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,64 (s, 3 H), 0,71 (s, 3 H), 0,74 (d, J = 6,71 Hz, 3 H), 0,80 - 0,86 (m, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,95 - 0,98 (m, 3 H), 0,98 - 1,66 (m, 18 H), 1,68 - 1,82 (m, 3 H), 2,07 - 2,22 (m, 3 H), 2,23 - 2,34 (m, 1 H), 2,42 (dd, J = 13,12, 2,75 Hz, 1 H), 7,36 (t, J = 7,48 Hz, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H).

Ejemplo 3b: Preparación de ácido (1S,3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-carboxifenil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico.



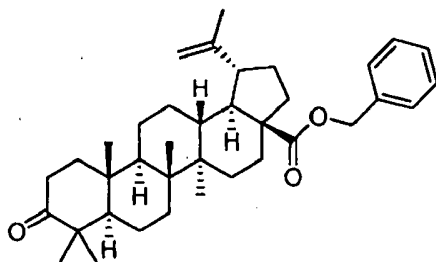
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (3aS,5aR,5bR,7aS,9S,11aS,13aR,13bR)-9-(3-carboxifenil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametilicosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 3a). El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,2 mg, 9 %). CLEM: m/e 561,59 (M-H)⁺, 5,60 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-CDCl₃) δ ppm 0,71 (s, 3 H), 0,77 (s, 3 H), 0,79 (d, J = 7,03 Hz, 3 H), 0,88 (d, J = 6,44 Hz, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,02 - 1,87 (m, 21 H), 2,11 - 2,26 (m, 3 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H), 2,42 - 2,50 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 7,62 Hz, 2 H).

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



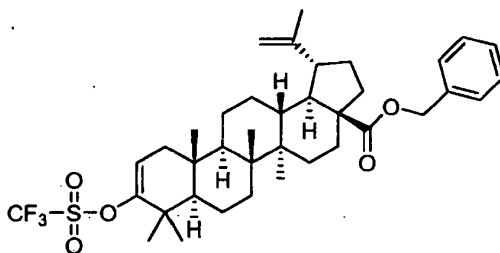
A una suspensión de ácido betulínico (12 g, 26,3 mmol) y carbonato potásico (7,26 g, 52,6 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió bromuro de bencilo (3,28 ml, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 h, y se enfrió a ta. Los sólidos comenzaron a precipitar tras el enfriamiento. La mezcla se diluyó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

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



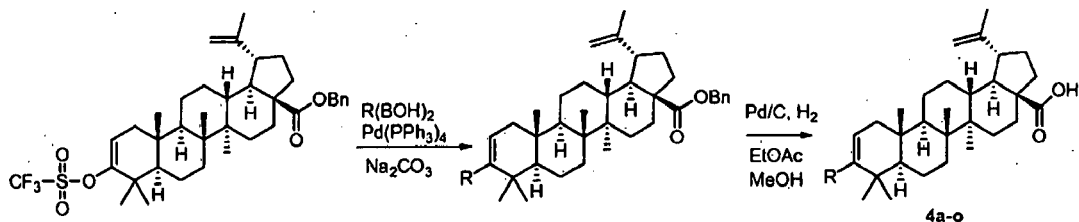
A una solución de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (7,1 g, 12,98 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió PCC (4,20 g, 19,48 mmol). Después de agitar durante cinco minutos, la mezcla se volvió de un color carmesí intenso. La mezcla se agitó adicionalmente durante 5,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y gel de sílice que se lavó con diclorometano y después una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida, dando 5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (6,92 g, 12,7 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,78 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,95 - 1,73 (m, 17 H), 1,01 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,67 (s, 3 H), 1,82 - 1,94 (m, 3 H), 2,21 (td, J = 12,28, 3,51 Hz, 1 H), 2,28 (dt, J = 12,59, 3,17 Hz, 1 H), 2,34 - 2,42 (m, 1 H), 2,43 - 2,51 (m, 1 H), 3,01 (td, J = 10,99, 4,88 Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,72 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 5,06 - 5,17 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 5 H).

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



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

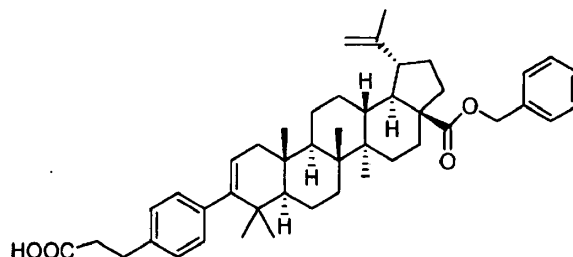
Procedimiento general para la preparación de los ejemplos 4a-o.



Ejemplo 4a:

Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki:

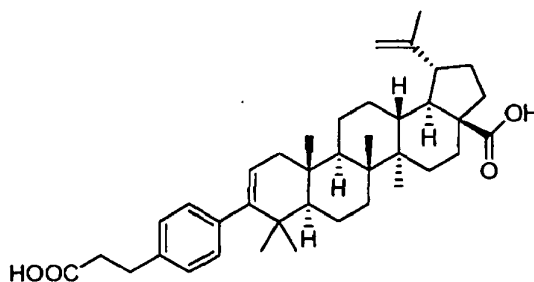
Preparación de ácido 3-(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(benciloxycarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)propanoico



Una mezcla de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonyloxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-bencilo (100 mg, 0,148 mmol), ácido 3-(4-boronofenil)propanoico (43,0 mg, 0,222 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (17,07 mg, 0,015 mmol) y carbonato sódico (78 mg, 0,739 mmol) en DME (1 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se neutralizó a pH = 4~5 usando HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una capa de celite y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por acetato de etilo al 80-100 %/hexanos, dando el producto deseado, ácido 3-(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(benciloxycarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)propanoico, en forma de un aceite incoloro (60 mg, 55 %). CLEM: m/e 675,63 (M-H)⁺, 4,78 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,99 - 1,73 (m, 17 H), 1,69 (s, 3H), 1,80 - 1,97 (m, 2 H), 2,04 - 2,11 (m, 1 H), 2,19 - 2,37 (m, 2 H), 2,62 - 2,73 (m, 2 H), 2,93 (t, J = 7,78 Hz, 2 H), 3,04 (td, J = 10,91, 4,73 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,73 (d, J = 2,14 Hz, 1 H), 5,05 - 5,20 (m, 2 H), 5,21 - 5,29 (m, 1 H), 6,92 - 7,00 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,17 (t, J = 7,48 Hz, 1 H), 7,28 - 7,41 (m, 5 H).

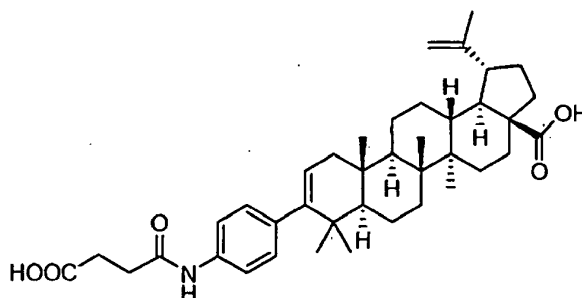
Etapa 2: Desprotección de éster bencilico (procedimientos A):

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



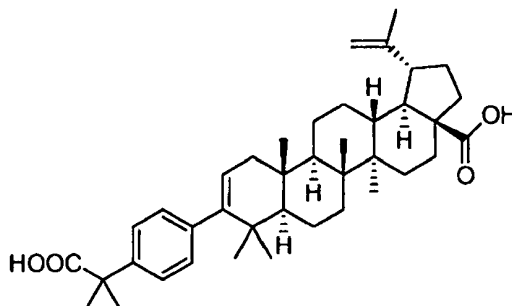
Una mezcla de ácido 3-(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(benciloxycarbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)propanoico (60 mg, 0,089 mmol) y Pd al 10 %/C (28,3 mg, 0,027 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se agitó en 1 atm de H₂ durante 24 horas. El análisis por CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró y el sólido de color blanco se recogió. El sólido se purificó por HPLC prep., proporcionando el producto deseado, ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico, en forma de un sólido de color blanco (10,32 mg, 30 %). CLEM: m/e 585,59 (M-H)⁺, 4,38 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆ CDCl₃) δ ppm 0,91 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 1,00 (s, 6 H), 1,02 (s, 3 H), 1,05 - 1,72 (m, 17 H), 1,71 (s, 3 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H), 2,10 (dd, J = 17,58, 6,44 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 11,72 Hz, 1 H), 2,30 - 2,39 (m, 1 H), 2,60 (s, 2 H), 2,85 (t, J = 7,62 Hz, 2 H), 3,02 (td, J = 10,25, 5,27 Hz, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,23 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 7,62 Hz, 1 H).

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



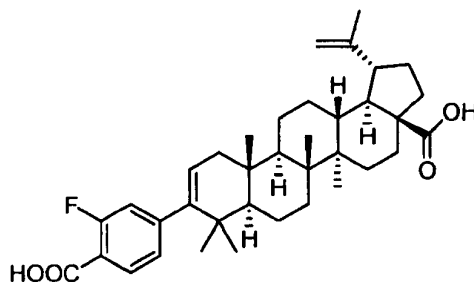
5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente para ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 4-(4-boronofenilamino)-4-oxobutanoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,98 mg, 9 %). CLEM: m/e 628,63 (M-H)⁺, 3,71 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,9,1 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H); 0,99 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,03 - 1,71 (m, 17 H), 1,71 (s, 3 H), 1,84 - 1,93 (m, 2 H), 2,09 (dd, J = 17,87, 5,57 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H), 2,59 - 2,62 (m, 2 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 3,30 - 3,33 (m, 2 H), 4,61 (s a, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,24 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,20 Hz, 2 H).

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



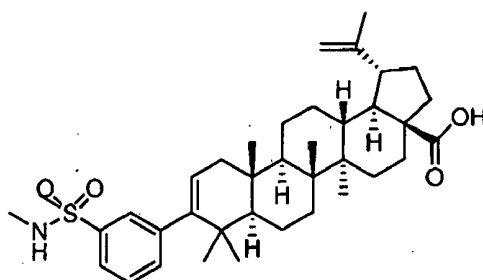
20 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos que se han descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 1-(4-boronofenil)ciclopropanocarboxílico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,76 mg, 5 %). CLEM: m/e 597,64 (M-H)⁺, 4,43 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,99 (d, J = 3,52 Hz, 6 H), 1,02 (s, 3 H), 1,03 - 1,71 (m, 21 H), 1,71 (s, 3 H), 1,82 - 1,95 (m, 2 H), 2,10 (dd, J = 17,28, 6,15 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 2,30 - 2,39 (m, 1 H), 2,97-3,09 (m, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,25 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 7,62 Hz, 2 H).

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



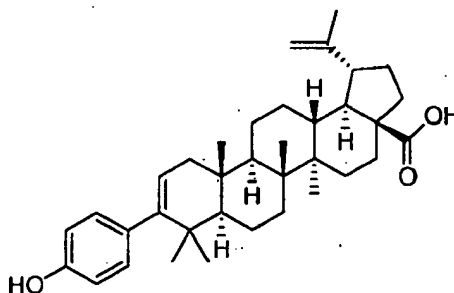
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,1b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 4-borono-2-fluorobenzoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (6,46 mg, 19 %). CLEM: m/e 575,54 (M-H)⁻, 3,88 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,95 (s, 6 H), 0,98 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,04 - 1,76 (m, 17 H), 1,71 (s, 3 H), 1,88 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,13 (dd, J = 17,58, 6,44 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H), 2,98 - 3,07 (m, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,33 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 11,13 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,62 Hz, 1 H).

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



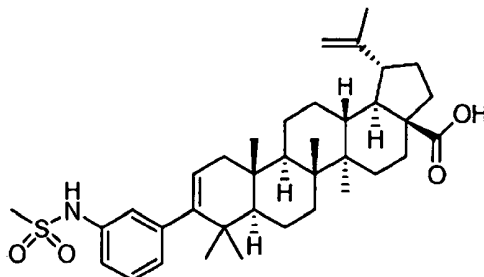
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 3-(N-metilsulfamoil)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (32,47 mg, 62 %). CLEM: m/e 606,58 (M-H)⁻, 4,47 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,94 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 1,00 (s, 6 H), 1,03 (s, 3 H), 1,04 - 1,78 (m, 17 H), 1,71 (s, 3 H), 1,88 (t, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,14 (dd, J = 17,28, 6,15 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 2,31 - 2,39 (m, 1 H), 2,46 (d, J = 4,69 Hz, 3 H), 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,34 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,46 (c, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 7,62 Hz, 1 H).

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



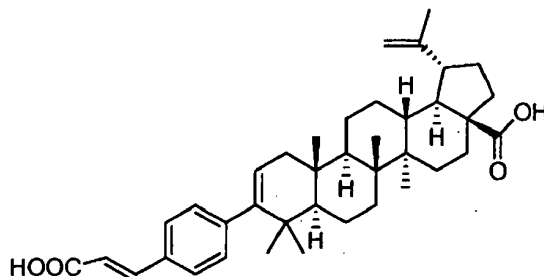
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 4-hidroxifenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,25 mg, 4 %). CLEM: m/e 529,55 (M-H)⁻, 4,34 min (procedimiento 2).

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



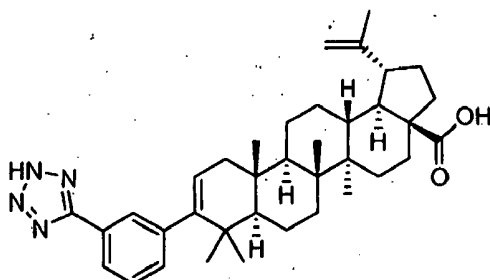
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 3-(metilsulfonamido)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (46,41 mg, 90 %). CLEM: m/e 606,58 (M-H)⁺, 4,37 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,93 (s, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,02 (s, 3 H), 1,03 - 1,74 (m, 17 H), 1,71 (s, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 2,11 (dd, J = 16,99, 5,86 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 2,30 - 2,39 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 2,99 - 3,07 (m, 1 H), 4,61 (s., 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,62 Hz, 1 H).

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



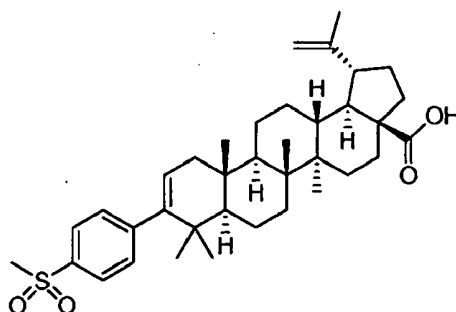
20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido (E)-3-(4-boronofenil)acrílico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3,65 mg, 11 %). CLEM: m/e 583,60 (M-H)⁺, 5,03 min (procedimiento 2). RMN ¹H (599 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,94 (d, J = 3,52 Hz, 6 H), 1,00 (s, 6 H), 1,02 (s, 3 H), 1,03 - 1,76 (m, 17 H), 1,71 (s, 3 H), 1,88 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,20 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 2,30 - 2,40 (m, 1 H), 3,02 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 4,61 (s., 1 H), 4,74 (s, 1 H), 5,28 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 15,82 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,20 Hz, 2 H), 7,54 - 7,71 (m, 3 H).

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



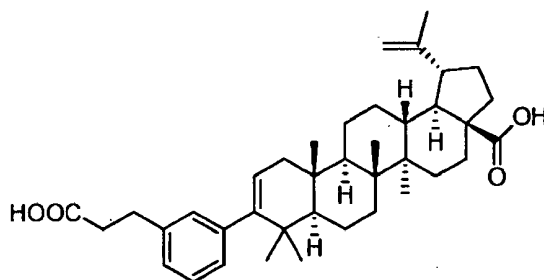
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 3-(2H-tetrazol-5-il)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (4,56 mg, 26 %). CLEM: m/e 581,53 (M-H)⁺, 4,12 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, <DMSOmix>) δ ppm 0,95 (d, J = 4,10 Hz, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 1,01 (s, 6 H), 1,03 - 1,76 (m, 17 H), 1,69 (s, 3 H), 1,81 - 1,93 (m, 2 H), 2,07 - 2,23 (m, 2 H), 2,34 (dd, J = 13,47, 2,34 Hz, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,32 (d, J = 4,39 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,32 Hz, 1 H).

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



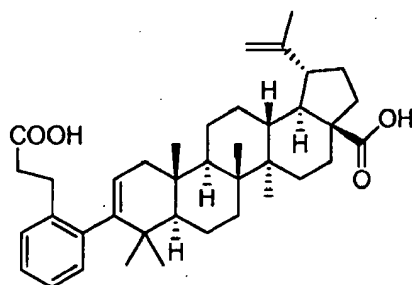
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 4-(metilsulfonyl)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3,5 mg, 20 %). CLEM: m/e 591,61 (M-H)⁺, 6,74 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, <DMSOmix>) δ ppm 0,92 (s, 6 H), 0,98 (s, 6 H), 1,00 (s, 3 H), 1,02 - 1,77 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,79 - 1,97 (m, 2 H), 2,05 - 2,23 (m, 2 H), 2,32 (t, J = 13,47 Hz, 1 H), 2,90 - 3,06 (m, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 4,58 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 5,29 (d, J = 5,57 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 6,44 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 8,20 Hz, 2 H).

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



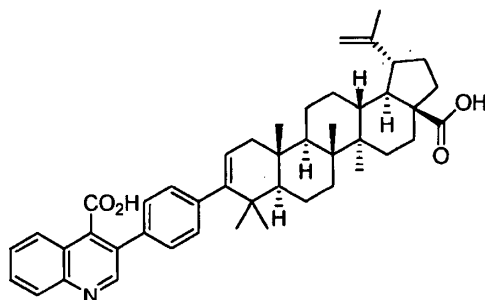
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido (E)-3-(3-boronofenil)acrilico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (34,4 mg, 80 %). CLEM: m/e 585,63 (M-H)⁺, 6,47 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, <DMSOmix>) δ ppm 0,89 (d, 6 H), 0,97 (s, 6 H), 1,00 (s, 3 H), 1,01 - 1,66 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,26 - 2,39 (m, 1 H), 2,55 - 2,60 (m, 2 H), 2,83 (t, J = 7,62 Hz, 2 H), 2,94 - 3,07 (m, 1 H), 4,58 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 5,20 (d, J = 4,10 Hz, 1 H), 6,88 - 6,98 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 1 H).

Compuesto 41: Preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(2-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico.



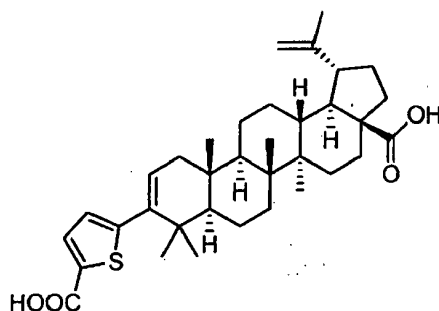
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido (E)-3-(2-boronofenil)acrílico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (37,4 mg, 86 %). CLEM: m/e 585,58 (M-H)⁺, 6,84 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, <DMSOmix>) δ ppm 0,80 (d, 3 H), 0,98 (s, 6 H), 1,00 (s, 6 H), 1,04 - 1,73 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 2,00 - 2,23 (m, 2 H), 2,27 - 2,37 (m, 1 H), 2,71 - 2,83 (m, 2 H), 2,84 - 2,95 (m, 2 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,24 (d, J = 4,98 Hz, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 1 H), 7,14 - 7,30 (m, 2 H).

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



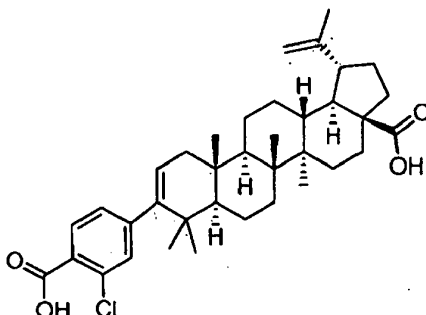
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 2-(4-boronofenil)quinolin-4-carboxílico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (4,7 mg, 27 %). CLEM: m/e 684,65 (M-H)⁺, 5,11 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, <DMSOmix>) δ ppm 0,95 - 1,00 (m, 9 H), 1,01 (s, 6 H), 1,05 - 1,77 (m, 17 H), 1,69 (s, 3 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 2,07 - 2,23 (m, 2 H), 2,31 - 2,38 (m, 1 H), 2,94 - 3,06 (m, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,33 (d, J = 6,15 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 7,32 Hz, 2 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 1 H), 8,08-8,14 (m, 1 H), 8,18 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 8,32 - 8,42 (m, 1 H), 8,72 (d, J = 6,15 Hz, 1 H).

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



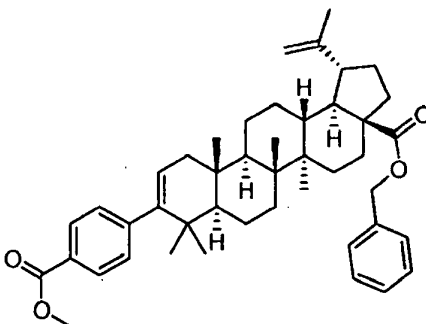
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 5-boronotiofeno-2-carboxílico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (4,15 mg, 23 %). CLEM: m/e 563,53 (M-H)⁻, 2,94 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, <DMSOmix>) δ ppm 0,90 (s a, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,09 - 1,76 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 2,10 - 2,23 (m, 2 H), 2,25 - 2,40 (m, 1 H), 2,91 - 3,05 (m, 1 H), 4,58 (s a, 1 H), 4,71 (s a, 1 H), 5,75 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 3,22 Hz, 1 H), 7,51 (s a, 1 H).

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



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para el compuesto ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2-carboxietil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 4a) usando ácido 4-borono-2-clorobenzoico como el ácido borónico reactante. La purificación del producto se realizó usando en primer lugar cromatografía ultrarrápida Biotage con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexanos con ácido acético al 0,1 % añadido a la mezcla. El compuesto no era lo suficientemente puro, por lo que se hizo una purificación adicional por HPLC prep. (fase móvil de acetonitrilo/agua con tampón TFA en una columna de fase inversa C18). Después de concentrar las fracciones deseadas, el compuesto del título se aisló como una película de color blanco (6,1 mg, rendimiento del 6,8 % en dos etapas). CLEM: m/e 591,60 (M-H)⁻, 1,54 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, Pir) δ ppm 0,92 (s a, 6 H), 0,96 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,18 - 1,84 (m, 15 H), 1,83 (s, 3 H), 1,89 (t, J = 13,28 Hz, 1 H), 1,99 (s a, 1 H), 2,09 (dd, J = 17,09, 6,10 Hz, 1 H), 2,24 - 2,33 (m, 2 H), 2,66 (d, J = 12,51 Hz, 1 H), 2,81 (t, J = 11,75 Hz, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 5,37 (d, J = 5,80 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 7,63 Hz, 1H).

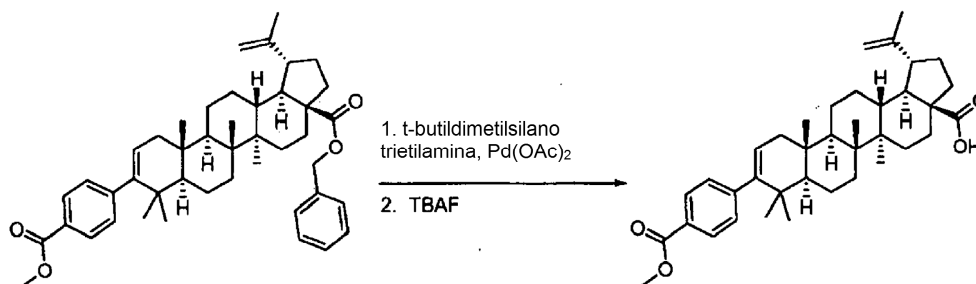
Intermedio 4: Preparación de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-bencilo.



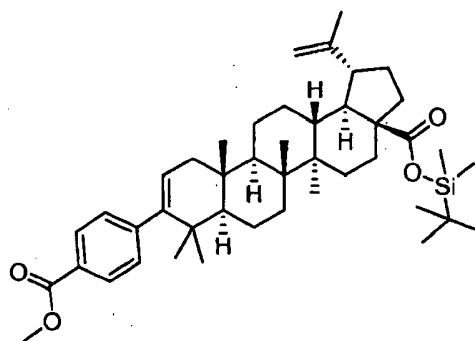
En un matraz de fondo redondo que contenía una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-bencilo (6,21 g, 9,18 mmol) en dioxano (25 ml) se le añadieron 2-propanol (25 ml) y agua (15 ml) seguido de carbonato sódico monohidrato (3,42 g, 27,5 mmol), ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico (2,478 g, 13,77 mmol), y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,318 g, 0,275 mmol). El matraz se fijó a un condensador de reflujo, se lavó abundantemente con N₂, y se calentó a reflujo durante una noche. Después de calentar la mezcla durante 14,5 h, se enfrió a ta y se diluyó con agua (75 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml) y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se absorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage usando un gradiente de EtOAc al 0-20 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto esperado, 9-(4-

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

Desprotección del grupo bencilo (procedimiento B).

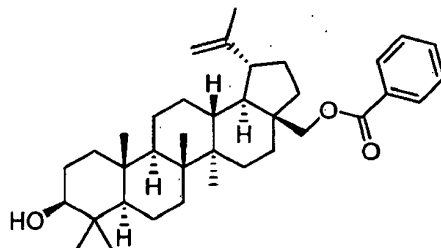


Intermedio 5: Preparación de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-terc-butildimetilsililo.



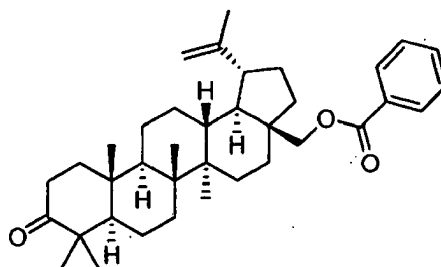
A una solución de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,82 g, 5,76 mmol) en dicloroetano (100 ml) se le añadieron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

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



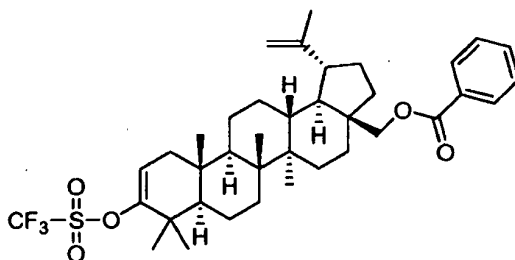
Se calentaron betulina (2,5 g, 5,65 mmol), anhídrido benzoico (2,147 ml, 11,29 mmol) y DMAP (0,690 g, 5,65 mmol) en piridina (50 ml) durante 3 h. El análisis por TLC no mostró material de partida. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se concentró al vacío para retirar la mayor parte de la piridina. Se añadió cloruro de metileno y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto que contenía benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

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



El material en bruto que contenía benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (2,98 g, 5,45 mmol) de la página anterior se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató con PCC (1,762 g, 8,18 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. El análisis por TLC no mostró ningún material de partida y mostró un producto menos polar. La mezcla se filtró a través de celite y gel de sílice y el filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco

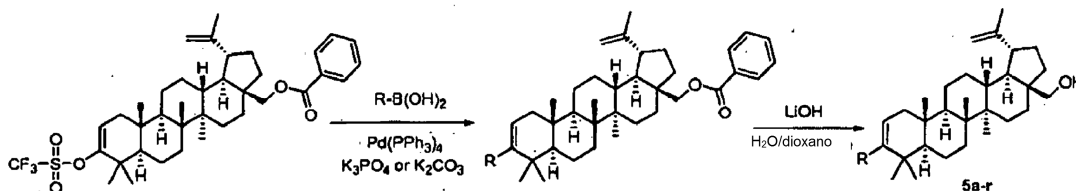
Preparación de benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo



Una mezcla de benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (2,97 g, 5,45 mmol), y N-Fenilbis(trifluorometano)sulfonimida (3,89 g, 10,90 mmol) se agitó en THF (30 ml) a -78 °C. Se añadió lentamente KHMDS (0,5 en Tolueno) (21,80 ml, 10,90 mmol) y la mezcla de reacción y se mantuvo a -78 °C durante 1 h. El análisis por TLC mostró material de partida y una mancha menos polar. Se añadió KHMDS (1 equiv., 5 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h más. La reacción se interrumpió con salmuera y se calentó a ta. La fase orgánica se extrajo con éter, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se purificó usando gel de sílice (Tolueno al 0-10 %/Hexanos) para separar el exceso de reactivo de triflato del producto, benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (2,22 g, 3,28 mmol, rendimiento del 60,2 % en 3 etapas), que se aisló en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,10 -

1,86 (m, 18 H), 1,12 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,73 (s, 3 H), 1,92 - 2,13 (m, 3 H), 2,18 (dd, $J = 17,07, 6,78$ Hz, 1 H), 2,55 (td, $J = 11, 11, 5,90$ Hz, 1 H), 4,12 (d, $J = 11,04$ Hz, 1 H), 4,55 (dd, $J = 11,04, 1,25$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,75 (d, $J = 2,01$ Hz, 1 H), 5,58 (dd, $J = 6,65, 1,88$ Hz, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 8,05 - 8,09 (m, 2 H).

Procedimiento general para la preparación de los compuestos 5a-u



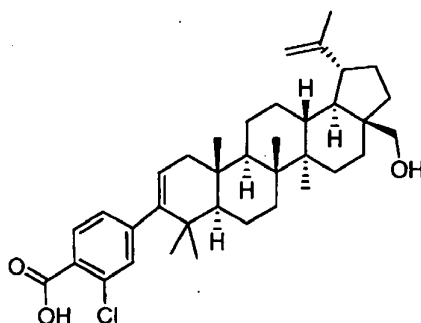
Etapa 1: Acoplamiento de Suzuki

En un vial sellable que contenía benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-cyclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (0,074 - 0,322 mmol) se añadió el ácido borónico correspondiente (1,05-1,5 equiv.), base (K_3PO_4 (4 equiv.) o carbonato sódico monohidrato (3 equiv.)), y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,03-0,1 equiv.). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano, una mezcla de 1,4-dioxano:agua (4:1), una mezcla de 2-propanol:agua (4:1), o una mezcla de 1,4-dioxano:2-propanol:agua (2:2:1) a una concentración de 0,059-0,074 M. El vial se lavó abundantemente con N_2 , se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C - 100 °C. Después de 3-24 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con NH_4Cl sat., HCl 1 N, o agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa, o se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage, proporcionando el producto acoplado C-3 esperado que se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2: Desprotección de alcohol

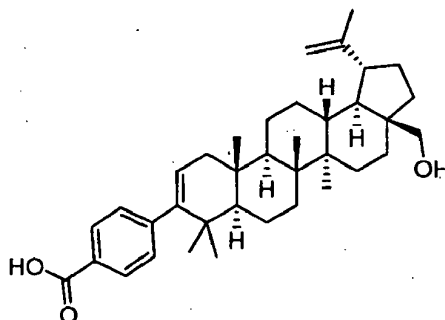
A una solución del producto acoplado C-3 de la etapa anterior (0,058 - 0,295 mmol) en dioxano:agua (3:1 o 4:1) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (19-43 equiv.). La mezcla se calentó a 75 °C durante 3 - 15 h, se enfrió a ta, y se inactivó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage, cristalización en dioxano y agua, o HPLC prep., dando el producto desprotegido esperado.

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



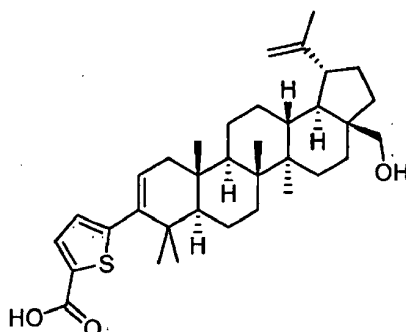
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-carboxi-3-clorofenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida biotage usando un gradiente de EtOAc al 25-50 % en hexanos con HOAc al 0,1 % añadido. Las fracciones que contenían el producto se concentraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20,1 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 11,5 % en dos etapas). CLEM: m/e 577,6 (M-H)⁺, 1,60 min (procedimiento 1). RMN 1H (500 MHz, *CHLOROFORM d*) δ ppm 0,93 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 1,00 - 2,12 (m, 22 H), 1,01 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,69 (s, 3 H), 2,40 (td, $J = 10,99, 5,80$ Hz, 1 H), 3,36 (d, $J = 10,68$ Hz, 1 H), 3,84 (d, $J = 10,68$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 1 H), 4,69 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H), 5,31 (dd, $J = 6,10, 1,53$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J = 7,93, 1,53$ Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 7,93$ Hz, 1 H).

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



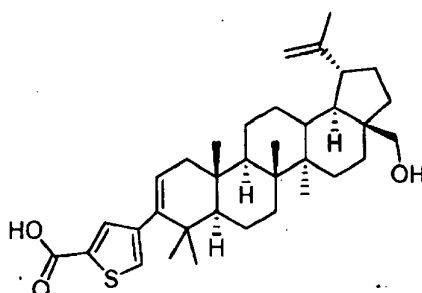
5 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage usando un gradiente de MeOH al 0-5 % en diclorometano seguido de cristalización en dioxano y agua. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (12 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 29,5 % en dos etapas). CLEM: m/e 543,6 (M-H)⁺, 1,82 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, *Pir*) δ ppm 1,02 (s, 3 H), 1,03 (s, 6 H), 1,10 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,11 - 2,02 (m, 18 H), 1,82 (s, 3 H), 2,09 - 2,27 (m, 2 H), 2,41 - 2,52 (m, 2 H), 2,68 (td, J = 10,92, 5,77 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 10,79 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 10,79 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 5,42 (d, J = 4,52 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 8,47 (d, J = 8,03 Hz, 2 H).

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



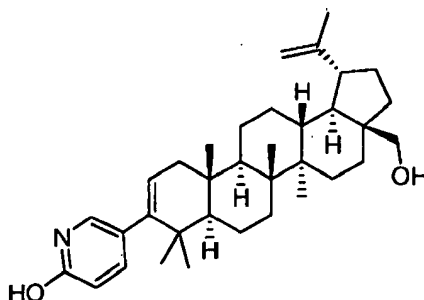
20 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general que se ha descrito anteriormente usando ácido 2-carboxitiofeno-5-borónico como el ácido morónico reactante. El producto se purificó por cristalización en dioxano y agua. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanquecino (15 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 36 % en dos etapas). CLEM: m/e 549,5 (M-H)⁺, 1,63 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, *Pir*) δ ppm 0,92 (s, 3 H), 1,00 - 2,00 (m, 18 H), 1,06 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 2,09 - 2,27 (m, 2 H), 2,40 - 2,52 (m, 2 H), 2,67 (td, J = 10,92, 5,77 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 10,79 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 10,54 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 2,26 Hz, 1 H), 5,90 (dd, J = 6,27, 2,01 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 3,76 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 3,76 Hz, 1 H).

25 **Ejemplo 5d: Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)tiofeno-2-carboxílico.**



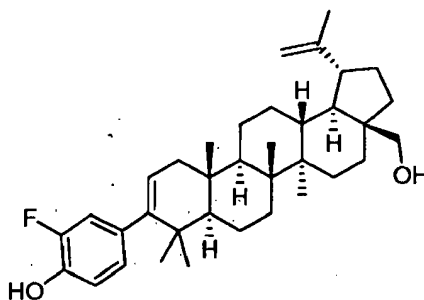
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento general que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-boronotiofeno-2-carboxílico como el ácido borónico reactante. El producto se purificó por cristalización en dioxano y agua seguido de cromatografía ultrarrápida Biotage usando MeOH al 0-10 % en diclorometano con HOAc al 0,1 % añadido. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 23 % en dos etapas). CLEM: m/e 549,3 (M-H)⁻, 1,55 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,81 - 1,79 (m, 24 H), 1,03 (s, 3 H), 1,10 (s a, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,71 (s, 3 H), 1,84-2,15 (m, 4 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 3,38 (d, J = 10,79, Hz, 1 H), 3,84 (d, J = 10,54 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 5,44 (s a, 1 H), 7,18 (s a, 1 H), 7,65 (s a, 1 H).

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



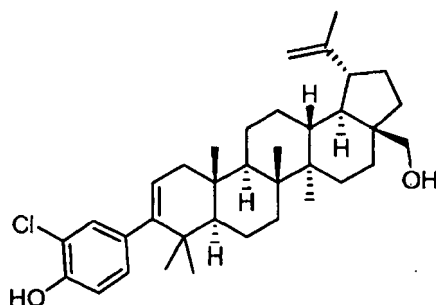
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ol como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (5,46 mg, 33 %). CLEM: m/e 518,38 (M+H)⁺, 5,38 min (procedimiento 9). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D6-CDCl₃) ppm 0,88 (s, 3 H), 0,91 (s, 3H), 0,93 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H) 1,00 - 1,78 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,85 - 1,99 (m, 3 H), 2,05 (dd, J = 17,28, 6,15 Hz, 1 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 3,14 (dd, J = 10,25, 4,98 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 4,19 (s a, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,68 (s a, 1 H), 5,32 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 9,37 Hz, 1 H), 6,96 (s a, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 1 H), 11,46 (s a, 1 H).

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



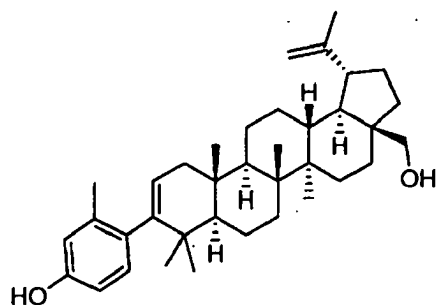
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (12,9 mg, 77 %). CLEM: m/e 535,46 (M+H)⁺, 6,27 min (procedimiento 9). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D6-CDCl₃) δ ppm 0,89 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,01 - 1,78 (m, 17 H), 1,67, (s, 3 H), 1,86 - 1,99 (m, 3 H), 2,05 (dd, J = 16,99, 6,44 Hz, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 3,14 (dd, J = 9,96, 5,27 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J = 9,67, 5,57 Hz, 1 H), 4,16-4,27 (m, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 5,24 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 12,30 Hz, 1 H), 6,84 (t, J = 8,79 Hz, 1 H), 9,54 (s a, 1 H).

Compuesto 5g: Preparación de 2-cloro-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenol.



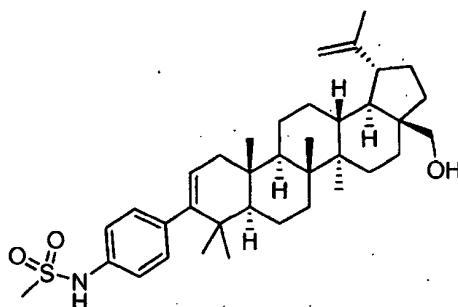
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (7,56 mg, 45 %). CLEM: m/e 551,47 (M-H)⁺, 6,53 min (procedimiento 9). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,89 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,02 - 1,78 (m, 17 H), 1,08 (s, 3 H), 1,68 (s, 3 H), 1,86 - 1,99 (m, 3 H), 2,06 (dd, J = 16,99, 5,86 Hz, 1 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 3,14 (dd, J = 10,25, 4,98 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 3,59 (dd, J = 10,25, 4,98 Hz, 1H), 4,19 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 5,23 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 6,82 - 6,91 (m, 2 H), 6,99 (s, 1H), 9,86 (s a, 1 H).

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



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (10,42 mg, 62 %). CLEM: m/e 531,46 (M+H)⁺, 6,37 min (procedimiento 9). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 1,00 (s, 9 H), 1,08 (s, 6 H), 1,04 - 1,81 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,86 - 2,00 (m, 3 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 2,42 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 3,14 (dd, J = 10,55, 5,27 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 4,19 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1 H), 4,69 (s, 1H), 5,15 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 6,57 (s a, 1H), 6,79 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 8,98 (s a, 1 H).

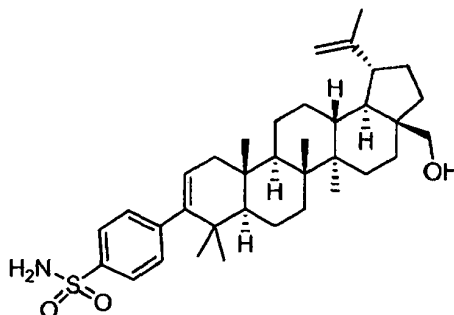
Ejemplo 5i: Preparación de N-(4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)metanosulfonamida.



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-(metilsulfonamido)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3,97 mg, 23 %). CLEM: m/e 592,78 (M-H)⁺, 5,76 min (procedimiento 9). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-

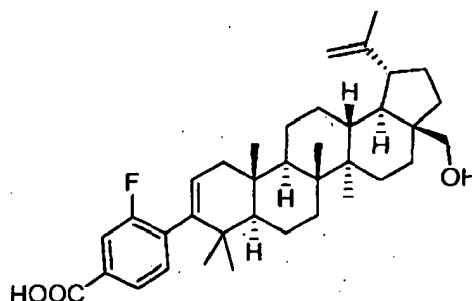
D₆ CDCl₃) δ ppm 0,90 (s., 3 H), 0,91 (s., 3 H), 0,96 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 0,97 - 1,78 (m, 17 H), 1,68 (s, 3H), 1,85 - 2,00 (m, 3 H), 2,07 (dd, J = 16,70, 6,15 Hz, 1 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 3,14 (dd, J = 10,55, 5,27 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 1 H), 4,19 (s a, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 4,69 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 9,61 (s a, 1 H).

- 5 **Compuesto 5j: Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzenosulfonamida.**



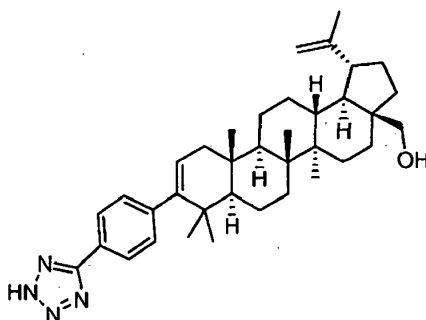
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico como el ácido borónico reactante. Sólido de color blanco (1,87 mg, 12 %). CLEM: m/e 578,75 (M-H)⁺, 5,19 min (procedimiento 9). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,92 (s a, 6 H), 0,98 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,01 - 1,77 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,86 - 2,01 (m, 3 H), 2,10 (dd, J = 16,70, 6,15 Hz, 1 H), 2,37 - 2,46 (m, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 1 H), 3,22 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 4,20 (s a, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1H), 5,27 (d, J = 69 Hz, 1 H), 7,24 = 7,33 (m, 4 H), 7,77 (d, J = 7,62 Hz, 2 H).

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



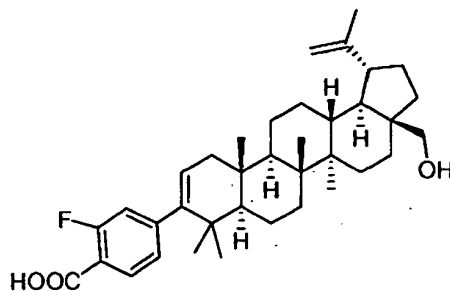
- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4(etoxicarbonil)-2-fluorofenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (10,57 mg, 25 %). CLEM: m/e 563,45 (M+H)⁺, 14,26 min (procedimiento 8).RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,88 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,01 (s, 3H), 1,09 (s, 3 H), 1,01 - 1,79 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,84 - 2,02 (m, 3 H), 2,11 (dd, J = 17,28, 6,74 Hz, 1H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 3,14 (d, J = 9,37 Hz, 1 H), 3,22 - 3,26 (m, 1 H), 3,59 (d, J = 10,55 Hz, 1 H), 4,18 (s a, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,69 (s, 1 H), 5,33 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,62 Hz, 1 H).

Ejemplo 51: Preparación de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(2Htetrazol-5-il)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metanol.



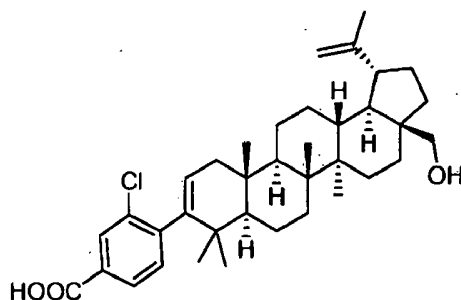
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-(2H-tetrazol-5-il)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,66 mg, 1,6 %). CLEM: m/e 569,51 (M+H)⁺, 14,28 min (procedimiento 8).

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



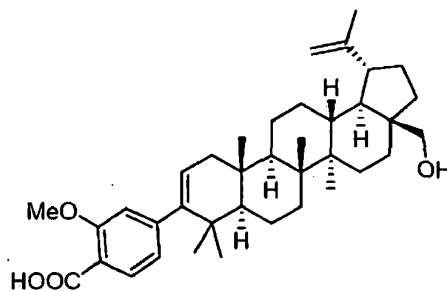
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-borono-2-fluorobenzoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,9 mg, 2 %). CLEM: m/e 563,35 (M+H)⁺, 14,19 min (procedimiento 8).

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



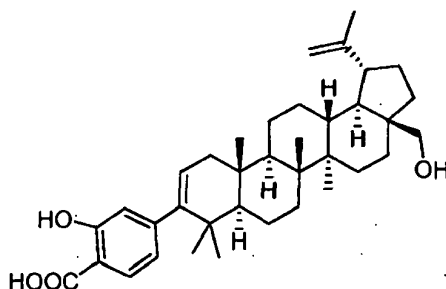
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-borono-3-clorobenzoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (10,37 mg, 24 %). CLEM: m/e 579,67 (M+H)⁺, 14,44 min (procedimiento 8). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,92 - 0,98 (m, 3 H), 0,99 - 1,04 (m, 6 H), 1,03 - 1,08 (m, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,11 - 1,81 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,85 - 2,02 (m, 3 H), 2,14 (dd, J = 16,70, 5,57 Hz, 1H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 3,14 (d, J = 6,44 Hz, 1 H), 3,23 - 3,27 (m, 1H), 3,59 (d, J = 9,96 Hz, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 5,31 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 6,45 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 7,94 (s, 1 H).

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



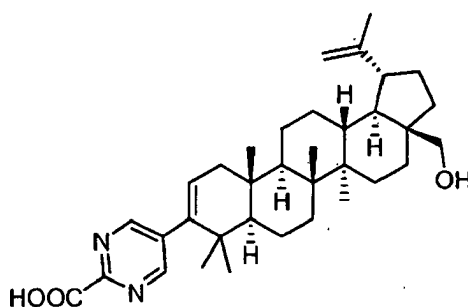
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4borono-2-metoxibenzoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,9 mg, 2 %). CLEM: m/e 575,50 (M+H)⁺, 14,29 min (procedimiento 8).

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



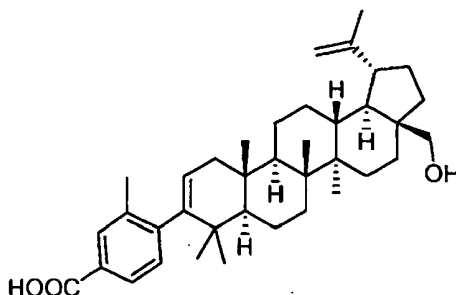
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (17,6 mg, 42 %). CLEM: m/e 561,39 (M+H)⁺, 14,15 min (procedimiento 8). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-D₆-CDCl₃) δ ppm 0,94 (s, 6 H), 0,96 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,02 - 1,79 (m, 17 H), 1,68 (s, 3 H), 1,85 - 2,02 (m, 3 H), 2,09 (dd, J = 15,82, 4,69 Hz, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 1 H), 3,11 - 3,18 (m, 1 H), 3,20 - 3,22 (m, 1 H), 3,59 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 4,18 (s a, 1 H), 4,56 (s a, 1 H), 4,69 (s a, 1 H), 5,27 (s a, 1 H), 6,63 (s a, 2 H), 7,68 (d, J = 7,03 Hz, 1 H).

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



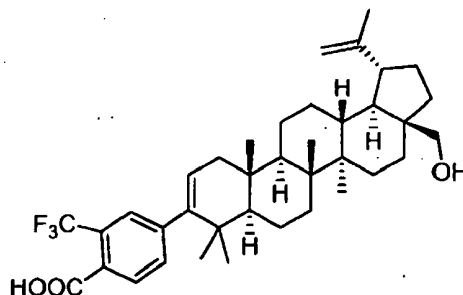
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 2-cianopirimidin-5-ilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (1,13 mg, 3 %). CLEM: m/e 547,38 (M+H)⁺, 13,57 min (procedimiento 8).

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



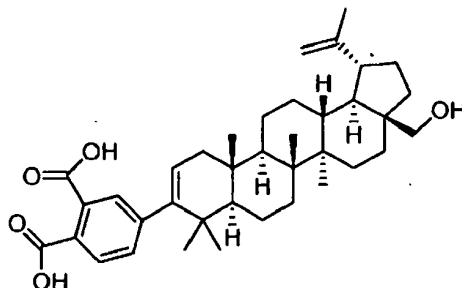
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-(metoxicarbonil)-2-metilfenilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (13 mg, 20 %). CLEM: m/e 557,64 (M-H)⁻, 2,22 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 (s, 3 H), 1,02 (s, 6 H), 1,06 (d, J = 5,49 Hz, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,11 - 1,78 (m, 15 H), 1,69 (s, 3 H), 1,83 - 1,90 (m, 2 H), 1,90 - 2,02 (m, 3 H), 2,11 (dd, J = 17,24, 5,65 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 3,35 (d, J = 10,68 Hz, 1 H), 3,66 - 3,68 (m, 1 H), 3,83 (d, J = 11,60 Hz, 1 H), 4,59 (s., 1 H), 4,69 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 4,58 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,91 (s., 1 H).

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



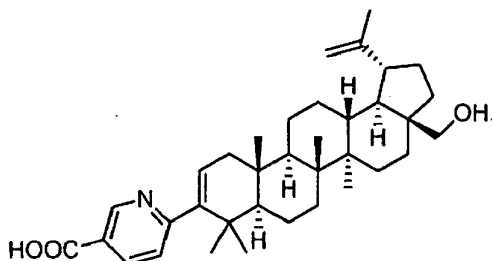
- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-borono-2-(trifluorometil)benzoico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 89 %). CLEM: m/e 611,39 (M-H)⁻, 2,2 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1 H), 7,17 (s, 1H), 5,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,55 (s, 1 H), 3,55 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 3,10 (d, J = 10, Hz, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,95-1,01 (m, 21H), 1,65 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 4H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).
- 10

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



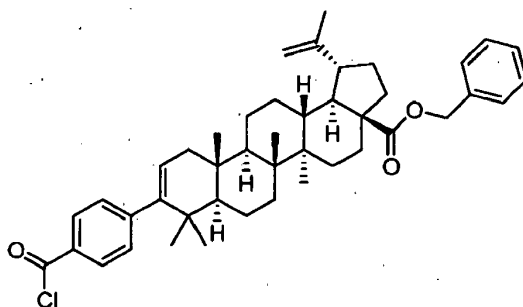
- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 4-boronoftálico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 42 %). CLEM: m/e 587,4 (M-H)⁻, 2,25 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 5,24 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,56 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,96 - 0,92 (m, 21H), 1,65 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,89 (s, 6H).
- 20

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



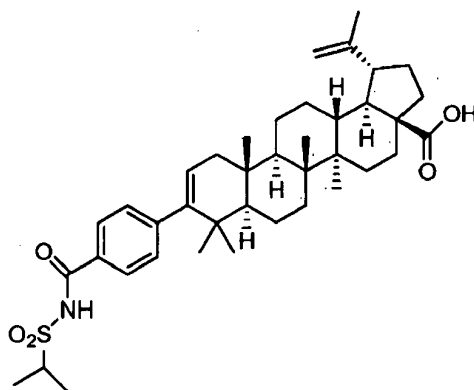
- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando ácido 5-(metoxycarbonil)piridin-2-ilborónico como el ácido borónico reactante. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,1 mg, 59 %). CLEM: m/e 544,32 (M-H)⁻, 2,11 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 3,55 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,13 (dd, J = 17,4, 6,1 Hz, 1H), 1,92 - 1,07 (m, 21H), 1,65 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (d, J = 2,1 Hz, 6H), 0,90 (s, 3H).
- 30

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



5 Una mezcla de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-bencilo (300 mg, 0,443 mmol), ácido 4-boronobenzoico (88 mg, 0,532 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (15,36 mg, 0,013 mmol) y Na₂CO₃ (141 mg, 1,330 mmol) en Agua (1 ml) y DME (1 ml) se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. El análisis por CLEM indicó la formación del precursor del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los extractos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución orgánica se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el precursor en bruto del producto deseado. CLEM: m/e 647,59 (M-H)⁺, 2,44 min (procedimiento 7). El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (1,000 ml), después se añadió SOCl₂ (0,647 ml, 8,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío durante 3 horas, proporcionando el producto deseado 9-(4-(clorocarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-bencilo en forma de un aceite de color amarillo (120 mg, 41 %). El compuesto se inactivó con metanol para formar un éster metílico. CLEM: m/e 663,57 (M+H)⁺, 2,92 min (procedimiento 7).

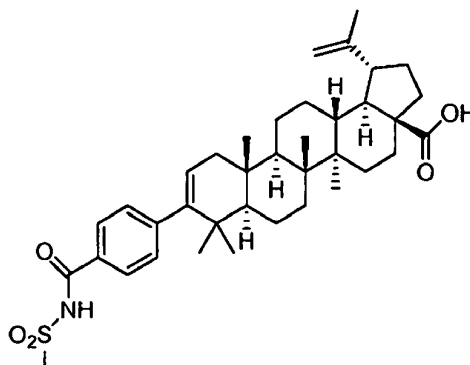
20 **Ejemplo 6a: Preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(4-(isopropilsulfonilcarbamoil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico.**



25 A una mezcla de propano-2-sulfonamida (18,46 mg, 0,150 mmol), DMAP (0,915 mg, 7,49 μmol) y base de Hunig (0,065 ml, 0,375 mmol) en DME (2 ml) se le añadió 9-(4-(clorocarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-bencilo (50 mg, 0,075 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El análisis por CLEM indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada, se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida, dando 9-(4-(isopropilsulfonilcarbamoil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-bencilo intermedio en bruto en forma de un sólido de color amarillo. CLEM: m/e 754,60 (M+H)⁺, 2,36 min (procedimiento 7). A este intermedio (50 mg, 0,066 mmol) en EtOAc (2 ml) y MeOH (2,00 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (21,17 mg, 0,020 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó usando un agitador Parr a 40 psi durante 17 horas. El análisis por CLEM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep., proporcionando el producto deseado, ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(4-(isopropilsulfonilcarbamoil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico, en forma

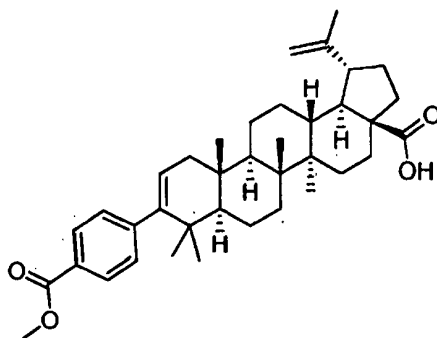
de un sólido de color blanco (12 mg, 26 %). CLEM: m/e 664,48 (M+H)⁺, 2,18 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,91 (s, 6 H), 0,96 (s, 3 H), 1,00 (d, J = 4,27 Hz, 6 H), 1,18 - 1,27 (m, 8H), 1,35 - 1,55 (m, 13 H), 1,60 - 1,75 (m, 5 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 2 H), 2,97 - 3,07 (m, 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,74 (s, 1H), 5,28 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 7,23 - 7,25 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 8,24 Hz, 2 H).

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



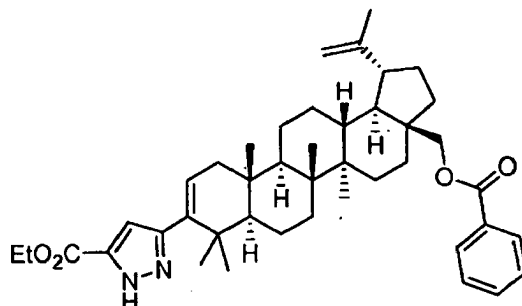
El compuesto del título se preparó a partir del procedimiento que se ha descrito anteriormente para 9-(4-(clorocarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-bencilo usando metanosulfonamida como el reactante sulfonamida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (3,2 mg, 7 %). CLEM: m/e 636,51 (M+H)⁺, 2,13 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 3,05 Hz, 6 H), 0,94 (s, 6 H), 0,98 (s, 3 H), 1,11 - 1,62 (m, 15 H), 1,63 - 1,72 (m, 5 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 2,03 - 2,17 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 2,97 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 3,57 (s, 3 H), 4,58 (s, 1H); 4,71 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 5,23 (d, J = 4,58, Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 12,03 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H).

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



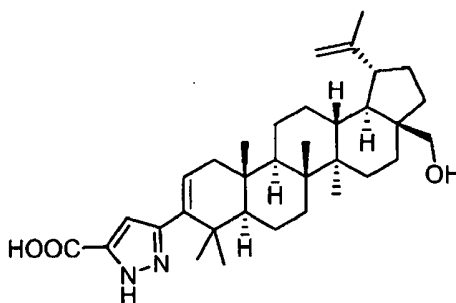
A una solución de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-terc-butildimetilsililo (3,12 g, 4,54 mmol) en Dioxano (25 ml) se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

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



5 En un vial sellable que contenía 3-(tributilestanil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,052 g, 0,122 mmol) se le añadieron benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (0,075 g, 0,111 mmol), cloruro de litio (0,014 g, 0,332 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,40 mg, 5,54 μ mol). La mezcla se diluyó con 1,4-Dioxano (2 ml) y se lavó abundantemente con N_2 . El vial se cerró herméticamente y se calentó a 85°C durante 15,5 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage usando un gradiente de EtOAc al 0-25 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzoiloximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,070 g, 0,105 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 665,66 (M-H)⁻, 2,74 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,85 - 1,84 (m, 21 H), 0,91 (s, 3 H), 1,02 (s, 3H), 1,03 (s a, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,71 (s, 3H), 1,89 - 2,07 (m, 3 H), 2,15 (dd, J = 17,70, 6,41 Hz, 1 H), 2,53 (td, J = 11,06, 5,95 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 10,99 Hz, 1H), 4,38 (c, J = 7,02 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 10,07 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1H), 4,72 (d, J = 1,53 Hz, 1 H), 5,75 (d, J = 4,58 Hz, 1H), 6,73 (s, 1 H), 7,44 (t, J = 7,78 Hz, 2 H), 7,55 (t, J = 7,32 Hz, 1 H), 8,05 (d, J = 7,02 Hz, 2 H).

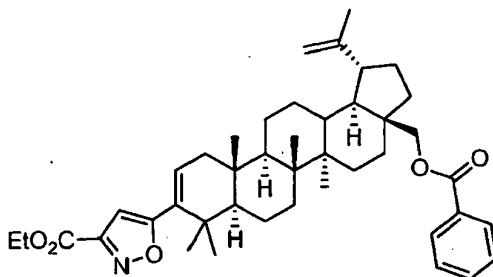
Ejemplo 8: Preparación de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1H-pirazol-5-carboxílico



A una solución de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzoiloximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (0,07 g, 0,105 mmol) en 1,4-Dioxano (4 ml) se le añadieron agua (1 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,085 g, 2,026 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 18,25 h, se enfrió a ta, y se inactivó con HCl 1 N (7 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 7 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación se realizó por cristalización en dioxano y agua, dando ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,03 g, 0,052 mmol, rendimiento del 49,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 533,60 (M-H)⁻, 1,24 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, *Pir*) δ ppm 0,86 (t, J = 7,48 Hz, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,06 - 1,99 (m, 22 H), 1,80 (s, 3 H), 2,14 - 2,24 (m, 2 H), 2,40 - 2,51 (m, 2 H), 2,65 (dt, J = 10,99, 5,49 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 10,68 Hz, 1H), 4,1,2 (d, J = 10,68 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1H), 4,93 (d, J = 2,14 Hz, 1 H), 6,13 (s a, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

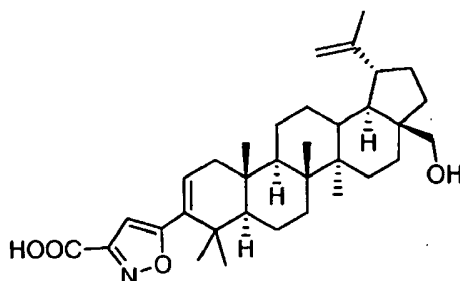
40

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



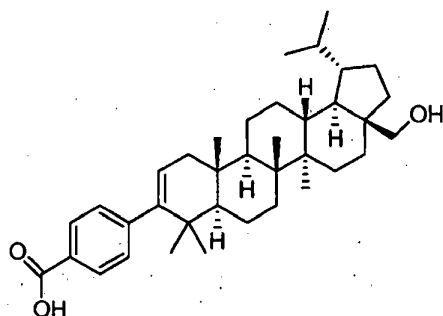
- 5 En un vial sellado que contenía 5-(tributylestannil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,052 g, 0,122 mmol) se le añadió benzoato de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)metilo (0,075 g, 0,111 mmol), litio cloruro (0,014 g, 0,332 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,40 mg, 5,54 μ mol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (2 ml) y se lavó abundantemente con N_2 . El vial se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C. Después de 15,5 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (4 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 4 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage usando un gradiente de EtOAc al 0-10 % en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. Se aisló 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzoiloximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo en forma de una espuma de color blanquecino (0,015 g de masa total, 0,022 mmol, rendimiento del 20,3 %). CLEM: m/e 668,53 ($M+H$)⁺, 3,11 min (procedimiento 1).

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



- A una solución de 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(benzoiloximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,015 g, 0,022 mmol) en 1,4-Dioxano (2 ml) se le añadieron agua (0,5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,17 g, 4,05 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C. Después de 3,5 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con HCl 1 N (7 ml) y después se extrajo con diclorometano (4 x 7 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 . El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cristalización usando dioxano, agua y metanol. El producto esperado, ácido 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)isoxazol-3-carboxílico (4 mg, 7,17 μ mol, rendimiento del 31,9 %), se aisló en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 536,35 ($M+H$)⁺, 2,03 min (procedimiento 7). RMN ¹H (500 MHz, *Pir*) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 0,96 - 1,88 (m, 20 H), 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 1,81 (s, 3 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 2,39 - 2,53 (m, 1H), 2,59 - 2,74 (m, 1 H), 3,70 (d, J = 10,99 Hz, 1 H), 4,12 (d, J = 10,99 Hz, 1 H), 4,80 (s a, 1H), 4,94 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 6,41 Hz, 1H), 7,08 (s, 1 H).

Ejemplo 10: Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



5 Una mezcla de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a, 8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (50 mg, 0,092 mmol) y una cantidad catalítica de Pd/C (9,77 mg, 0,092 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol (1 ml) y acetato de etilo (1 ml) y se agitó en 1 ATM de H₂ durante 24 horas. El análisis por CLEM indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó usando HPLC prep. de fase inversa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLEM: m/e 529,29 (M+H- H₂O)⁺, 0,15 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,80 (d, 3H), 0,88 (d, J = 6,71 Hz, 3 H), 0,97 (s, 6 H), 1,02 (s, 6H), 1,12 (s, 3 H), 1,18 - 2,23 (m, 24 H), 3,36 (d, J = 10,99 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 10,68 Hz, 1 H), 5,27 - 5,42 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,93 Hz, 2 H), 8,01 (d, J = 8,24 Hz, 2 H).

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

20 Etapa 1: Se disolvió betulina (2 g, 4,52 mmol) en DMF (13 ml) y se trató con IMIDAZOL (0,923 g, 13,55 mmol) y TBDPS-Cl (2,437 ml, 9,49 mmol) a 50 °C durante 18 h. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/Hex), proporcionando (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (2,75 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 (s, 3 H), 0,78 (s, 3 H), 0,79 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,09 (s, 9 H), 0,98 - 1,66 (m, 19 H), 1,67 (s, 3 H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 2,11 - 2,19 (m, 2 H), 2,29 (td, J = 11,06, 5,65 Hz, 1 H), 3,16 - 3,24 (m, 1 H), 3,35 (d, J = 10,07 Hz, 1 H), 3,71 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 3,75 - 3,81 (m, 1 H), 4,55 (s, 1H), 4,62 (d, J = 2,14 Hz, 1 H), 7,37 - 7,49 (m, 6 H), 7,66 - 7,75 (m, 4 H).

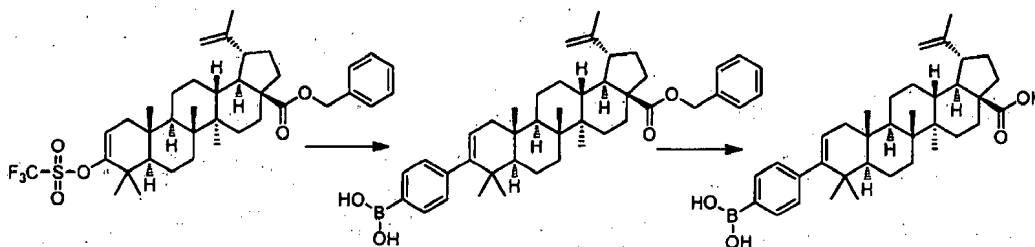
30 Etapa 2: Se disolvió (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (2,75 g, 4,04 mmol) en diclorometano (50 ml) y se trató con PCC (1,480 g, 6,86 mmol) a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con 500 ml de EtOAc al 50 %/Hexano y se agitó a ta durante 10 min y después se filtró a través de un lecho de gel de sílice y celite. La solución obtenida se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó usando gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/Hexanos) para proporcionar (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona en forma de un sólido de color blanco (2,5 g, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,77 (S, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,05 (s, 3H), 1,09 (s, 12 H), 1,13 - 1,52 (m, 18 H), 1,67 (s, 3 H), 1,80- 1,96 (m, 2 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 2,29 (td, J = 11,04, 5,77 Hz, 1H), 2,35 - 2,59 (m, 2 H), 3,33 - 3,42 (m, 1 H), 3,71 (d, J = 9,79 Hz, 1 H), 4,56 (s, 1 H), 4,62 (d, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,35 - 7,52 (m, 6 H), 7,65 - 7,78 (m, 4 H).

40 Etapa 3: Se disolvió (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (2,5 g, 3,68 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución de KHMDS (14,73 ml, 7,36 mmol) en tolueno y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, después se añadió N-Fenilbis(trifluorometano)sulfonimida (1,447 g, 4,05 mmol) y la agitación continuó durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó usando gel de sílice (EtOAc al 0-20 %/Hexanos) trifluorometanosulfonato proporcionando (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-3a-(terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-11a-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (3,0 g, 3,70 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC: tr = 17,6 min (agua al 95 %, MeOH al 5 %, Acetato de Amonio 10 mM; columna: Phenomenex Luna C5 4 x 6 x 150 mm 5 u; flujo: 1 ml/min)

Etapa 4: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (3 g, 3,70 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,998 g, 5,55 mmol), Na₂CO₃ (1,176 g, 11,10 mmol) y TETRAQUIS(TRIFENILFOSFINA) PALADIO (0) (0,128 g, 0,111 mmol) se calentaron a reflujo en una mezcla de Dioxano (8 ml), 2-Propanol (8,00 ml) y agua (5,00 ml) durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (1,5 g, 1,882 mmol, rendimiento del 50,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,81 (s, 3 H), 0,95 (d, J = 3,36 Hz, 9 H), 1,00 (s, 3 H), 1,09 (s, 9 H), 1,12 - 1,66 (m, 18 H), 1,69 (s, 3 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 2,08 (dd, J = 17,24, 6,26 Hz, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 2 H), 2,31 (td, J = 10,99, 5,80 Hz, 1 H), 3,37 (d, J = 10,07 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 9,46 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 4,56 (s, 1 H), 4,63 (d, J = 1,83 Hz, 1 H), 5,27 - 5,31 (m, 1 H), 7,21 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 7,39 - 7,52 (m, 6 H), 7,66 - 7,78 (m, 4 H), 7,95 (d, J = 8,24 Hz, 2 H).

Etapa 5: Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butildifenilsililo)metil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (1,5 g, 1,882 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,492 g, 1,882 mmol) en THF (15 ml) se calentó a 50 °C durante 18 h. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío y se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-50 %/Hex, proporcionando 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (838 mg, 1,500 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. Una porción de 20 mg se purificó adicionalmente usando HPLC prep. de fase inversa para la caracterización. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 (s, 3H), 1,03 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,12 (s, 6 H), 0,95 - 2,63 (m, 26 H), 3,38 (d, J = 10,99 Hz, 1 H), 3,80 - 3,89 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 4,72 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 5,25 - 5,43 (m, 1 H), 7,22 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 7,95 (d, J = 8,24 Hz, 2 H).

Ejemplo 14: Preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-(4-boronofenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico.



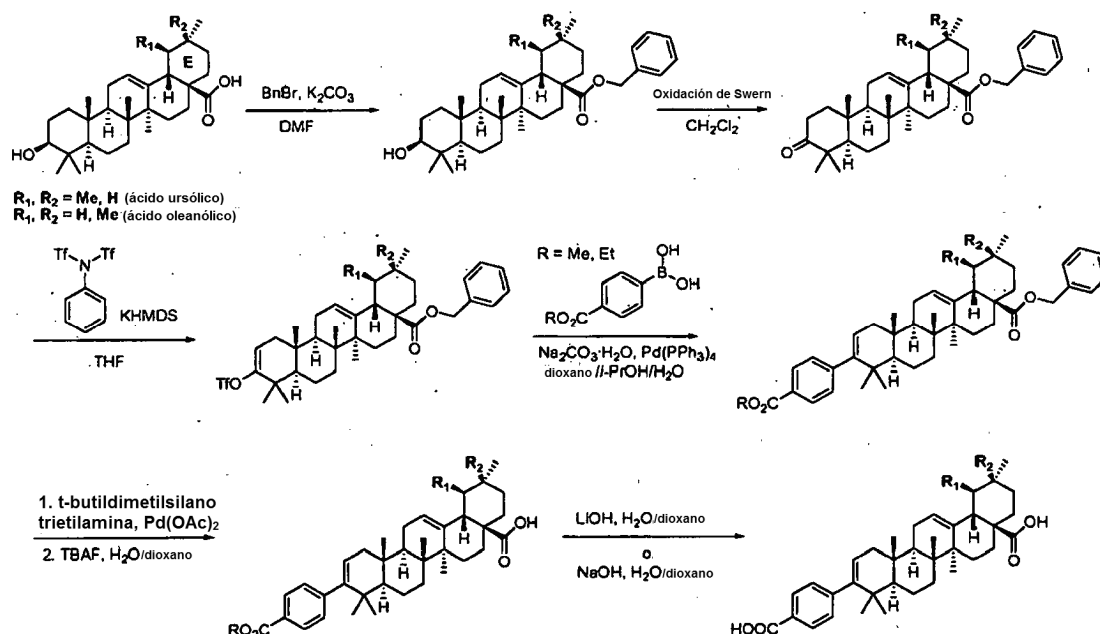
Etapa 1: A una solución de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,7bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (3,0 g, 4,43 mmol) en THF (100 ml) se le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

Etapa 2: Una solución a -78 °C de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((benciloxi)carbonil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-

ciclopenta[a]crisen-9-il)fenil)borónico (0,200 g, 0,308 mmol) en DCM (3 ml) se purgó con N₂(g). Se añadió gota a gota tribromuro de boro (solución 1 M en DCM) (1,079 ml, 1,079 mmol). La mezcla de reacción color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. El baño enfriado se retiró y se añadió H₂O (5 ml) para interrumpir la reacción. La pasta de color blanco resultante se filtró y se lavó con H₂O. El material en bruto se disolvió en THF y DCM cargado sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con 1:1 de hexanos:EtOAc. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa, dando ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-boronofenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,1,1a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (45,2 mg, 24,15 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,09 (s a, 1H), 7,97 (s a, 2H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,18 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 17,2, 6,3 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,66 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,56 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,50 (s a, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 8H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 1,21 - 1,12 (m, 3H), 1,02 - 0,98 (m, 1H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 6H), 0,87 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

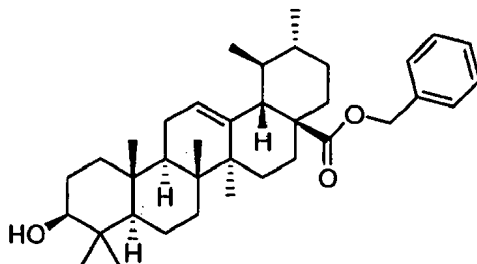
Preparación de compuestos de fórmula III.

Como se ha indicado previamente, los compuestos de fórmula III pueden prepararse como se ha descrito anteriormente para compuestos de fórmula I y II, usando ácido ursólico, ácido oleanólico y ácido morónico como material de partida en lugar de ácido betulínico o betulina, dando los productos finales modificados por el anillo E correspondiente. Lo siguientes es una versión específica más del esquema 6 que se ha expuesto anteriormente:



Preparación de los intermedios A1, y B1.

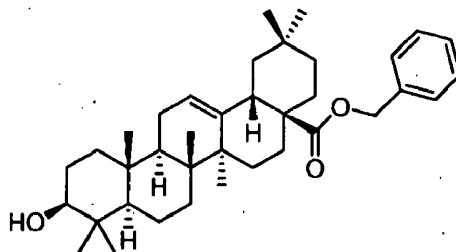
Intermedio A1: 10-hidroxi-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b, 13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-bencilo.



Usando ácido ursólico como el material de partida, el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (intermedio 1), (sólido de color blanco, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,79 (s, 3 H), 0,86 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 0,90 (s, 3 H), 0,93 - 0,96 (m, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,23 - 1,42 (m, 7 H), 1,42 - 1,53 (m, 4 H), 1,59 - 1,92 (m, 10 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 2,23 - 2,31 (m, 1 H), 3,22 (dt, J = 11,04, 5,52 Hz, 1 H), 4,96 - 5,14 (m, 2 H), 5,25 (t, J

= 3,64 Hz, 1 H), 7,35 (s, 5 H).

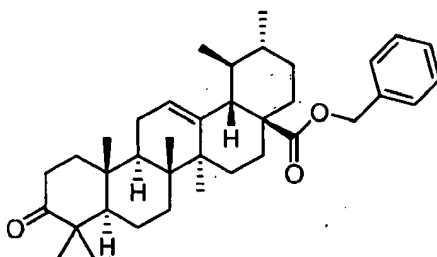
Intermedio B1: 10-hidroxi-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a, 12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-bencilo.



5 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para 9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (intermedio 1), usando ácido oleoico como el material de partícula, (sólido de color blanco, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,62 (s, 3 H), 0,70 - 0,74 (m, 1 H), 0,78 (s, 3 H), 0,89 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,02 - 1,08 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H), 1,16 - 1,30 (m, 4 H), 1,30 - 1,37 (m, 2 H), 1,37 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,53 (m, 1 H), 1,60 - 1,63 (m, 2 H), 1,64 - 1,66 (m, 1 H), 1,67 - 1,71 (m, 1 H), 1,71 - 1,77 (m, 1 H), 1,86 (dd, J = 8,78, 3,51 Hz, 2 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 2,86 - 2,97 (m, 1 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H), 5,01 - 5,16 (m, 2 H), 5,30 (t, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,35 (s, 5 H).

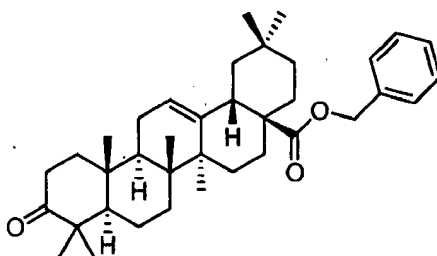
Preparación de los intermedios A2, y B2. Oxidación de Swern.

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



20 A una solución de cloruro de oxalilo (2,57 ml, 5,14 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de DMSO (0,46 ml 6,4 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se dejó calentar a -50°C. A ésta se le añadió una solución del 10-hidroxi-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,12bR,14bS)-bencilo (intermedio A1) (2,34 gm, 4,28 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) formando una suspensión lechosa de color blanco. La mezcla se agitó durante 15 minutos más a -50 °C después de la adición, después se trató con trietilamina (1,79 ml, 12,84 mmol) y la mezcla de reacción se calentó lentamente a TA. Se diluyó con cloruro de metileno (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), seguido de salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, dando un jarabe. Este material en bruto se repartió sobre una columna de gel de sílice, se eluyó con 9:1, disolvente hexanos:acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,22 g, 95 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,69 (s, 3 H), 0,87 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,09 (s, 6 H), 1,26 - 1,40 (m, 4 H), 1,40 - 1,54 (m, 5 H), 1,59 (d, J = 9,03 Hz, 2 H), 1,70 (s a, 2 H), 1,93 (dd, J = 9,54, 3,26 Hz, 4 H), 1,97 - 2,08 (m, 2 H), 2,29 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 2,38 (ddd, J = 15,94, 6,90, 3,76 Hz, 1 H), 2,49 - 2,61 (m, 1 H), 4,97 - 5,03 (m, 1 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 5,27 (t, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 5 H).

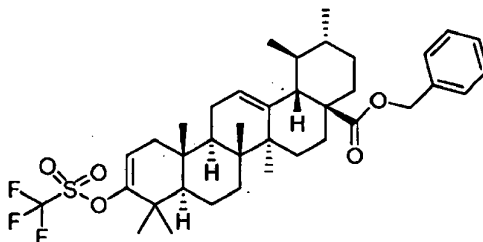
Intermedio B2: 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-icosahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-bencilo.



El compuesto del título se obtuvo a través de oxidación de Swern como se ha descrito anteriormente usando el intermedio B1 como material de partida (sólido de color pálido, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,66 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 1,03 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,17, - 1,24 (m, 2 H), 1,25 - 1,50 (m, 8 H), 1,57 - 1,78 (m, 6 H), 1,84 - 1,94 (m, 3 H), 1,95 - 2,05 (m, 1 H), 2,37 (ddd, J = 15,81, 6,78, 3,76 Hz, 1 H), 2,50 - 2,60 (m, 1 H), 2,93 (dd, J = 13,93, 3,89 Hz, 1 H), 5,04 - 5,09 (m, 1 H), 5,09 - 5,14 (m, 1 H), 5,32 (t, J = 3,64 Hz, 1 H), 7,35 - 7,37 (m, 5 H).

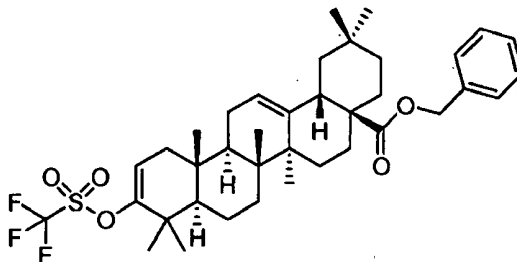
Preparación de los intermedios A3 y B3.

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



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento que se ha descrito previamente para la preparación de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (intermedio 3), usando el intermedio cetona A2 como material de partida (45 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,67 (s, 3 H), 0,87 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,08 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H), 1,17 - 1,21 (m, 1 H), 1,21 - 1,47 (m, 5 H), 1,50 (dd, J = 13,05, 3,26 Hz, 2 H), 1,56 (s, 3 H), 1,58 - 1,78 (m, 3 H), 1,78 - 1,97 (m, 3 H), 1,97 - 2,07 (m, 2 H), 2,15 (dd, J = 17,07, 6,78 Hz, 1 H), 2,30 (d, J = 11,54 Hz, 1 H), 4,97 - 5,02 (m, 1 H), 5,10 - 5,15 (m, 1 H), 5,27 (t, J = 3,51 Hz, 1 H), 5,59 (dd, J = 6,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,35 (s, 5 H); ^{19}F RMN (376,46 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm -74,83.

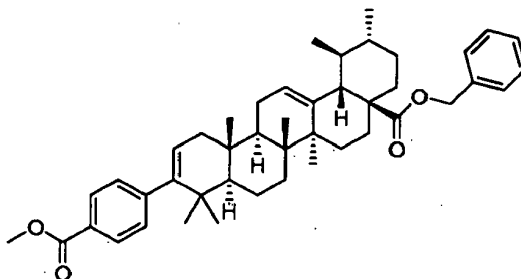
Intermedio B3: 2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-10-(trifluorometilsulfonilo)-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aR,12bR,14bS)-bencilo.



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento que se ha descrito previamente para la preparación de 5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonilo)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-bencilo (intermedio 3), usando el intermedio cetona B2 como material de partida (29 %). RMN ^1H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,65 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H), 1,05 - 1,12 (m, 1 H), 1,14 (s, 6 H), 1,16 - 1,28 (m, 3 H), 1,28 - 1,42 (m, 2 H), 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,65 (m, 2 H), 1,68 (d, J = 1,4,56 Hz, 2 H), 1,73 (d, J = 4,52 Hz, 1 H), 1,78 - 1,84 (m, 2 H), 1,86 (dd, J = 5,90, 4,14 Hz, 1 H), 1,90 - 1,97 (m, 1 H), 1,98 - 2,04 (m, 1 H), 2,12 (dd, J = 17,07, 6,78 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J = 13,93, 4,14 MHz, 1 H), 5,03 - 5,14 (m, 3 H), 5,33 (t, J = 3,51 Hz, 1 H), 5,58 (dd, J = 6,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 5 H); ^{19}F RMN (376,46 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm -74,84.

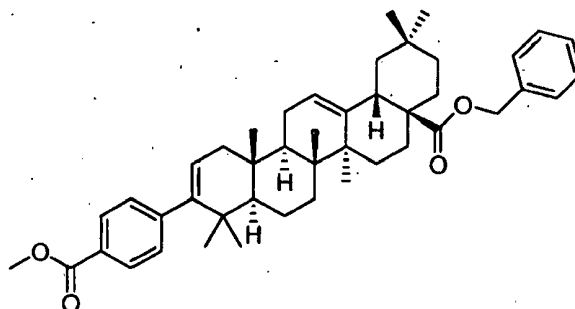
Intermedio A4: Preparación de los intermedios A4 y B4.

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



- 5 El compuesto del título se preparó a través del intermedio triflato A3 usando el procedimiento de acoplamiento Suzuki descrito previamente para la preparación de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a, 3b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,7bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (intermedio 4), (68 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,73 (s, 3 H), 0,88 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 9 H), 1,06 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,14 - 1,19 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 12,30 Hz, 2 H), 1,31 - 1,45 (m, 4 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,62 (m, 1 H), 1,65 (dd, J = 13,05, 4,02 Hz, 1 H), 1,68 - 1,79 (m, 3 H), 1,80 - 1,87 (m, 1 H), 1,91 - 1,98 (m, 2 H), 2,02 (dd, J = 12,92, 4,64 Hz, 1 H), 2,10 (dd, J = 17,07, 6,27 Hz, 1 H), 2,31 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,98 - 5,03 (m, 1 H), 5,11 - 5,15 (m, 1 H), 5,29 - 5,34 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 5 H), 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 2 H).

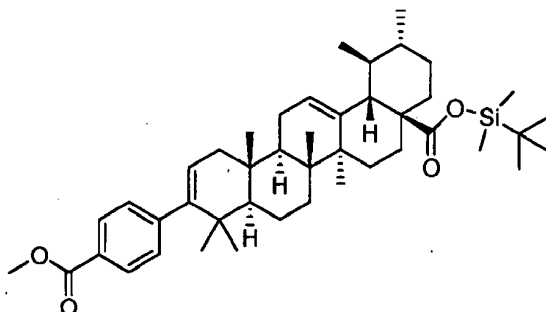
15 **Intermedio B4: 10-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-bencilo.**



- 20 El compuesto del título se preparó a través del intermedio triflato B3 usando el procedimiento de acoplamiento Suzuki que se ha descrito previamente para la preparación de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a, 13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-bencilo (intermedio 4), (65 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,70 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 1,04 (s, 3 H), 1,08 - 1,15 (m, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 1,19 - 1,25 (m, 2 H), 1,27 (s, 2 H), 1,30 - 1,38 (m, 2 H), 1,40 (dd, J = 8,03, 3,51 Hz, 1 H), 1,43 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 - 1,68 (m, 3 H), 1,68 - 1,78 (m, 3 H), 1,90 (dd, J = 6,15, 3,89 Hz, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 (dd, J = 17,07, 6,27 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J = 13,80, 4,02 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,04 - 5,15 (m, 2 H), 5,31 (dd, J = 6,15, 1,88 Hz, 1 H), 5,36 (t, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 5 H), 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 2 H).

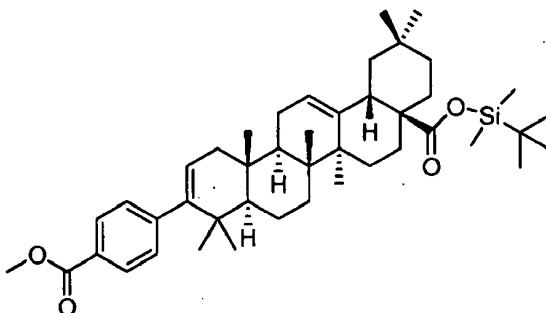
Preparación de los intermedios A5 y B5.

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



La hidrosililación catalizada por paladio del intermedio de éster bencílico A4 como se describe en la preparación de 9-(4-(metboxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de 1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-terc-butildimetilsililo, (intermedio 5) proporcionó el compuesto del título (57 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,24 (s, 3 H), 0,25 (s, 3 H), 0,87 - 0,90 (m, 6 H), 0,93 - 0,98 (m, 18 H), 1,09 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H), 1,16 - 1,51 (m, 6 H), 1,52 - 1,59 (m, 7 H), 1,59 - 1,88 (m, 4 H), 1,88 - 2,07 (m, 3 H), 2,11 (dd, J = 17,07, 6,27 Hz, 1 H), 2,22 (d, J = 10,29 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,30 - 5,34 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 2 H);

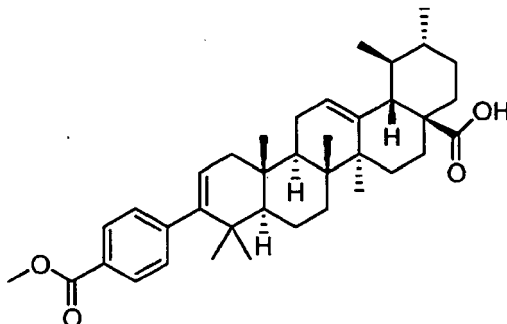
Intermedio B5: 10-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxilato de (4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-terc-butildimetilsililo.



La hidrosililación catalizada por paladio del intermedio de éster bencílico B4 como se describe en la preparación de 9-(4-(metoxycarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxilato de 1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-terc-butildimetilsililo, (intermedio 5) proporcionó el compuesto del título (54 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,25 (s, 3 H), 0,26 (s, 3 H), 0,87 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,93 - 0,97 (m, 18 H), 1,07 (s, 3 H), 1,12 - 1,17 (m, 2 H), 1,18 (s, 4 H), 1,21 - 1,30 (m, 3 H), 1,30 - 1,53 (m, 5 H), 1,62 - 1,80 (m, 5 H), 1,82 - 1,95 (m, 1 H), 1,95 - 2,03 (m, 2 H), 2,07 (dd, J = 17,07, 6,27 Hz, 1 H), 2,88 (dd, J = 13,93, 4,64 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,31 (dd, J = 6,27, 1,76 Hz, 1 H), 5,35 (t, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 2 H).

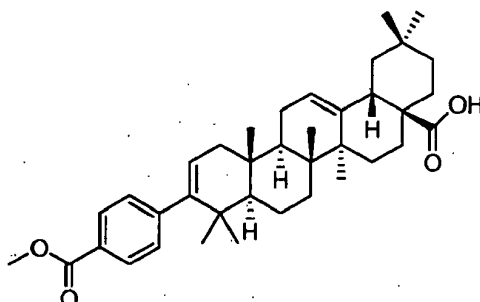
Preparación de los intermedios A6 y B6.

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



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11 a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 7) usando el intermedio A5 como material de partida (98 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,87 (s, 3 H), 0,89 (d, J = 6,53 Hz, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,03 (t, J = 7,28 Hz, 2 H), 1,08 - 1,11 (m, 3 H), 1,13 (s, 3, H), 1,19 (s, 2 H), 1,22 - 1,82 (m, 10 H), 1,84 - 2,06 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 1 H), 2,23 (d, J = 11,04 Hz, 1 H), 3,32 - 3,51 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,32 (dd, J = 5,90, 1,63 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,28 Hz, 2 H).

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

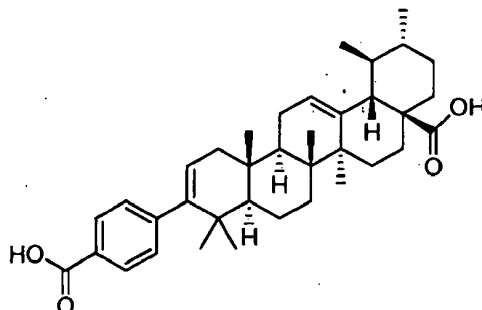


- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carboxílico (ejemplo 7) usando el intermedio B5 como material de partida (95 %). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 0,85 (s, 3 H), 0,91 - 0,97 (m, 12 H), 1,03 (t, J = 7,28 Hz, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 1,12- 1,16 (m, 1 H), 1,18 (s, 3 H), 1,21 (d, J = 4,52 Hz, 2 H), 1,26 (s a, 2 H), 1,28 (s a, 1 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 2 H), 1,53 - 1,61 (m, 2 H), 1,63 (d, J = 4,27 Hz, 1 H), 1,71 (d, J = 6,02 Hz, 1 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 2,01 (dd, J = 7,91, 3,64 Hz, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 2,87 (dd, J = 13,68, 3,89 Hz, 1 H), 3,33 - 3,46, (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,31 (dd, J = 6,1 5, 1,63 Hz, 1 H), 5,36 (t, J = 3,39 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,28 Hz, 2 H), 7,94 (d, J = 8,53 Hz, 2 H).

25

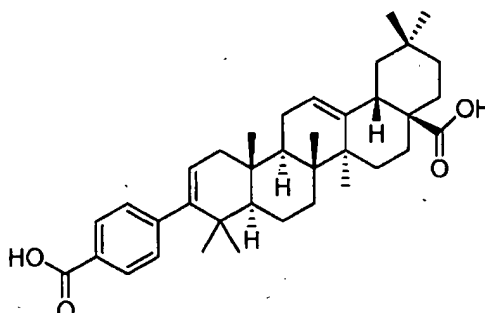
Preparación de los Ejemplos 12 y 13.

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



- 5 La saponificación de los intermedios A6 se realizó como se indica a continuación: A una solución de ácido (1S,2R,4aS,6aS,6bR,8aR,12aS, 12bR, 14bS)-10-(4-(metoxycarbonil)fenil)-1,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxílico (intermedio A6) (20 mg, 0,035 mmol) en una mezcla de dioxano (1 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió una solución 1 N de NaOH (0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 2 h. El producto en bruto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna YMC Combiprep ODS 30 x 50 mm S5) eluida con una mezcla en gradiente de MeOH/agua/TFA. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron, proporcionando el compuesto del título (12 mg, 61 %).

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



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento de saponificación que se ha descrito anteriormente usando ácido (4aS,6aS,6bR,8aR,12aS,12bR,14bS)-10-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptametil-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b,13,14b-octadecahidropicen-4a-carboxílico (intermedio B6) como material de partida (76 %). RMN ¹H (400 MHz, *Metanol-d*₄) δ ppm 0,91 (d, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,95 - 1,00 (m, 10 H), 1,14 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,27 - 1,57 (m, 7 H), 1,57 - 1,73 (m, 6 H), 1,79 (d, J = 16,31 Hz, 2 H), 1,88 - 2,11 (m, 5 H), 2,15 (dd, J = 17,07, 6,27 Hz, 1 H), 2,24 (d, J = 11,29 Hz, 1 H), 5,30 (t, J = 3,39 Hz, 1 H), 5,33 (dd, J = 6,27, 1,76 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,53 Hz, 2 H), 7,93 (d, J = 8,53 Hz, 2 H). Para el intermedio 21 - RMN ¹H (400 MHz, *Metanol-d*₄) δ ppm 0,91 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 0,98 (d, J = 2,01 Hz, 6 H), 1,12 (s, 3 H), 1,16 (d, J = 13,80 Hz, 2 H), 1,21 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 10,79 Hz, 2 H), 1,35 - 1,49 (m, 3 H), 1,49 - 1,67 (m, 5 H), 1,67 - 1,82 (m, 5 H), 1,82 - 1,98 (m, 2 H), 1,98 - 2,06 (m, 2 H), 2,07 - 2,18 (m, 1 H), 2,89 (dd, J = 13,68, 3,64 Hz, 1 H), 5,25 - 5,38 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 8,03 Hz, 2 H), 7,93 (d, J = 8,28 Hz, 2 H).

Datos biológicos para los ejemplos

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

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

- 35 Ensayo de cultivo celular de VIH - Se obtuvieron células MT-2 y células 293T del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Las células MT-2 se programaron en medio RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %, penicilina G 100 μg/ml y hasta 100 unidades/ml de estreptomicina. Las células

293T se programaron en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %, penicilina G 100 unidades/ml y hasta 100 µg /ml de estreptomycin. El clon de ADN provírico de NL₄₋₃ se obtuvo del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Un virus NL₄₋₃ recombinante, en el que se reemplazó una sección del gen nef de NL₄₋₃ por el gen de la luciferasa de *Renilla*, se usó como un virus de referencia. Además, el resto Gag P373 se convirtió en P373S. Brevemente, el virus recombinante se preparó por transfección del clon provírico alterado de NK₄₋₃. Las transfecciones se realizaron en células 293T usando LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El virus se valoró en células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como un marcador. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI), con modificaciones al protocolo del fabricante. La solución de lisis pasiva diluida se premezcló con el reactivo del ensayo de luciferasa resuspendido y el sustrato Stop & Go resuspendido (relación 2:1:1). Cincuenta (50) µl de la mezcla se añadieron a cada pocillo aspirado en placas de ensayo y se midió la actividad luciferasa inmediatamente en un Wallac TriLux (Perkin-Elmer). Las actividades antivíricas de los inhibidores hacia el virus recombinante se cuantificaron midiendo la actividad luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con recombinantes NLRLuc en presencia de diluciones seriadas del inhibidor. Los datos de EC₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos en la Tabla 2.

Resultados

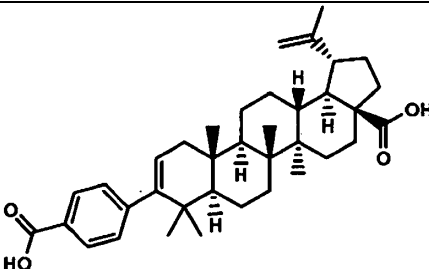
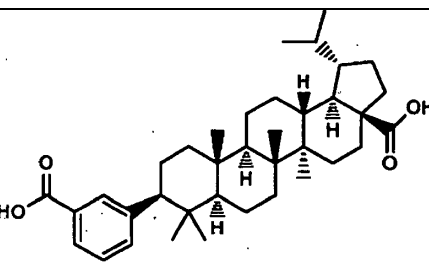
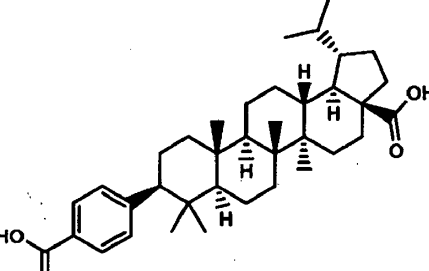
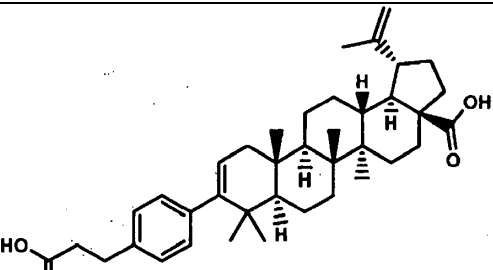
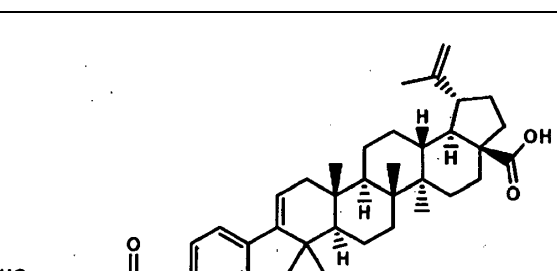
Tabla 1. Datos biológicos clave para EC₅₀

Compuestos con EC ₅₀ > 1 µM	Compuestos con EC ₅₀ < 1 µM
Grupo "B"	Grupo "A"

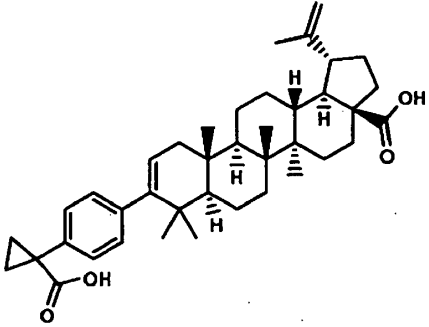
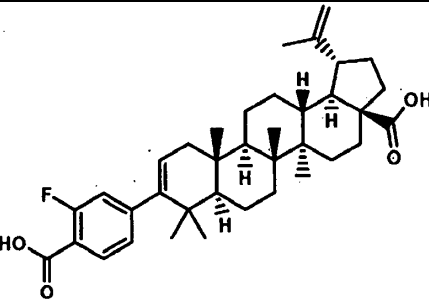
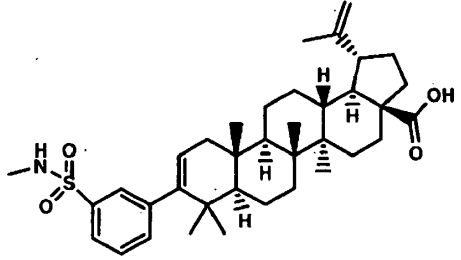
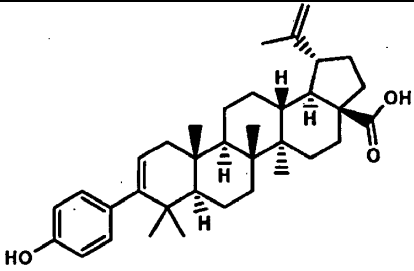
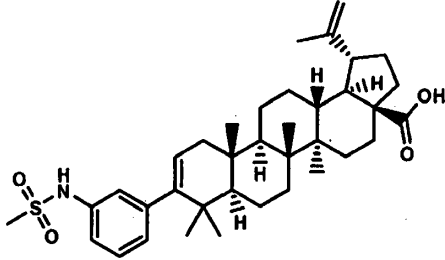
Tabla 2

[illegible]

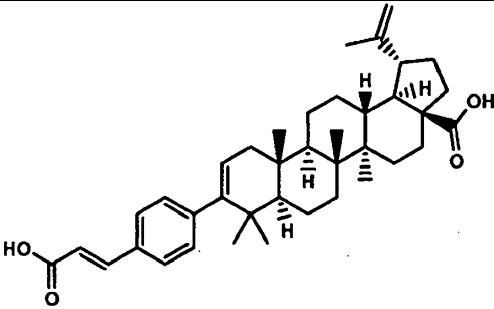
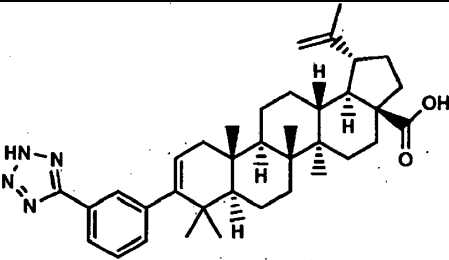
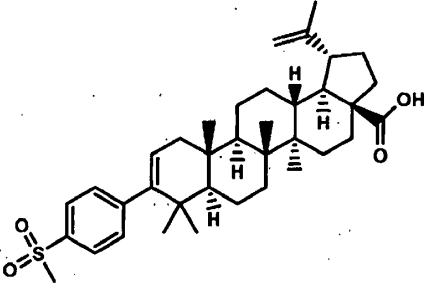
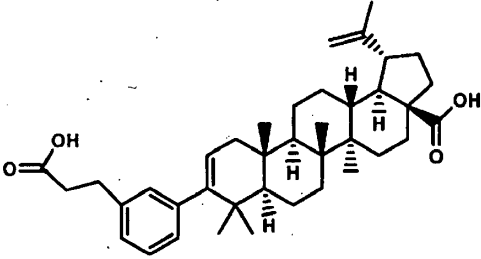
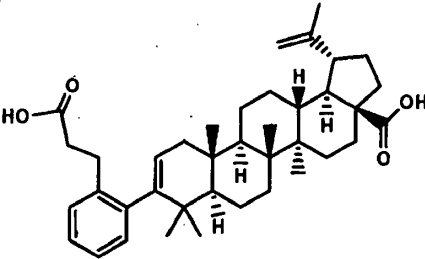
(continuación)

Ejemplo		EC50
2b		A
3a		2,0 μ M
3b		A
4a		A
4b		B

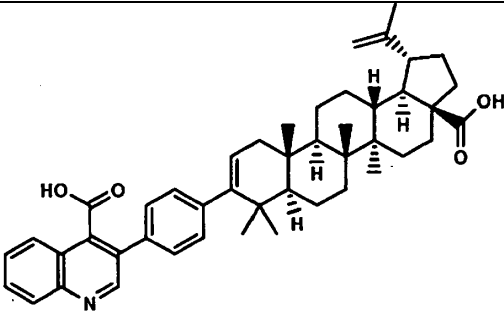
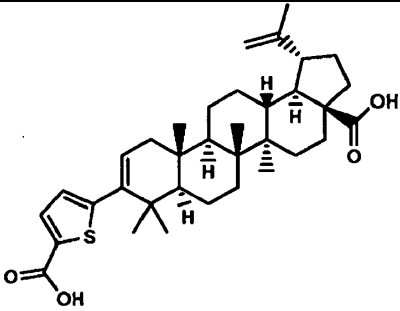
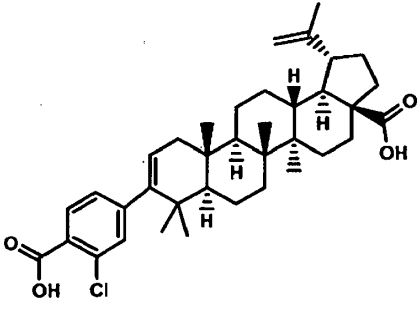
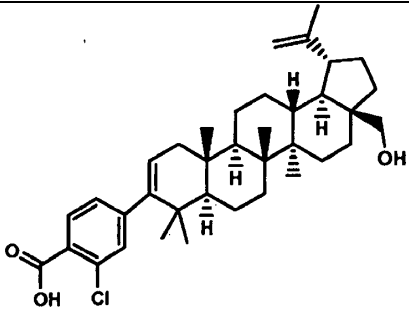
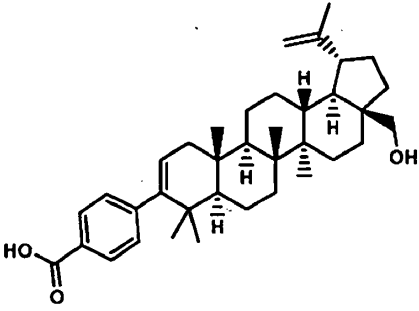
(continuación)

Ejemplo		EC50
4c		A
4d		A
4e		A
4f		A
4g		B

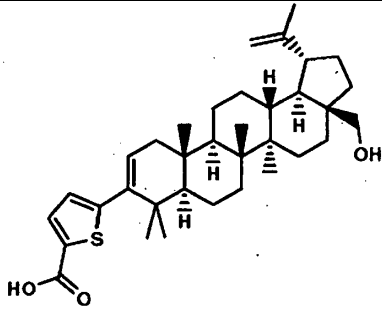
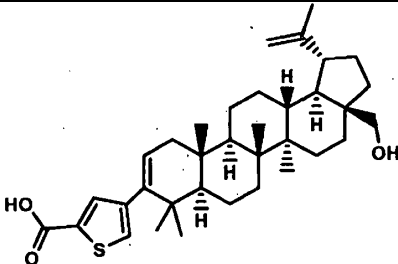
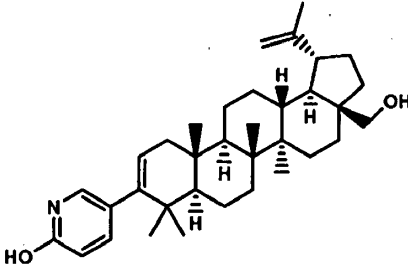
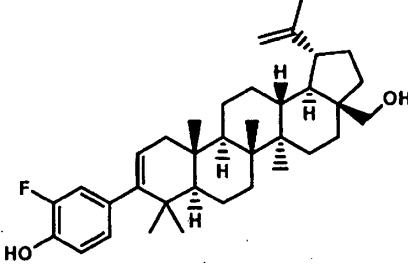
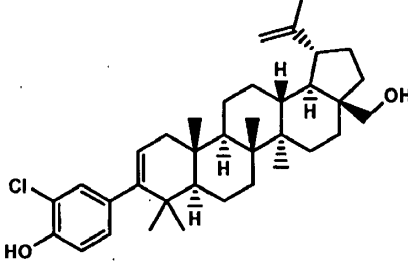
(continuación)

Ejemplo		EC50
4h		A
4i		B
4j		B
4k		A
4l		B

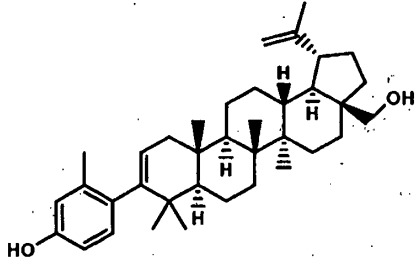
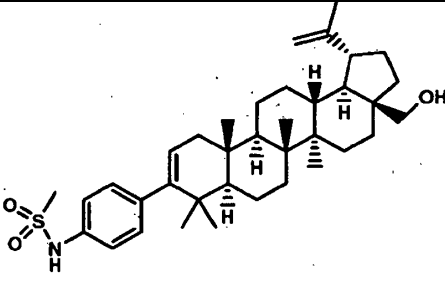
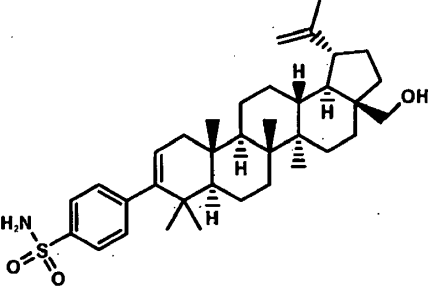
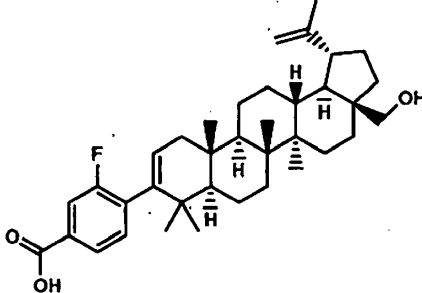
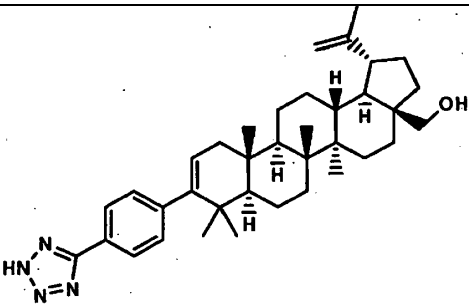
(continuación)

Ejemplo		EC50
4m		B
4n		A
4o		A
5a		A
5b		A

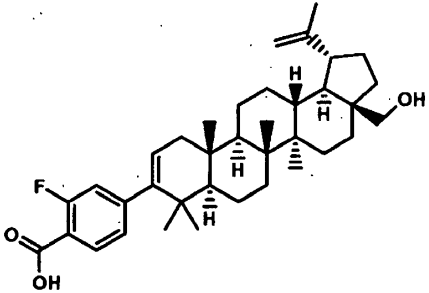
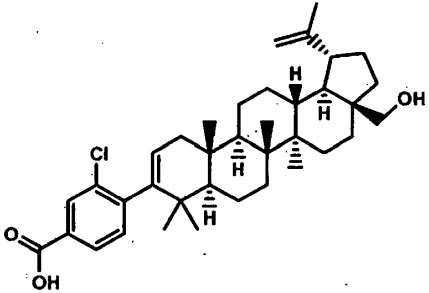
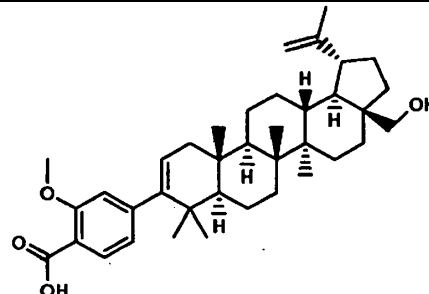
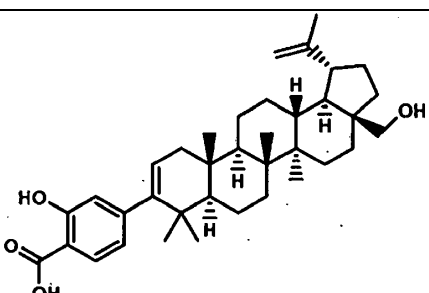
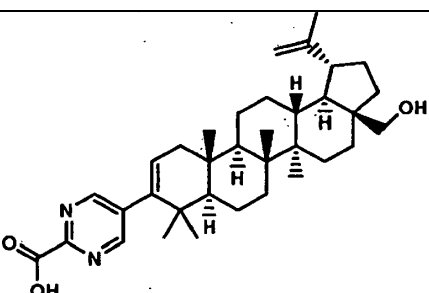
(continuación)

Ejemplo		EC50
5c		0,23 μ M
5d		A
5e		B
5f		A
5g		B

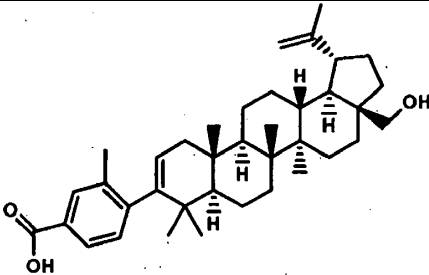
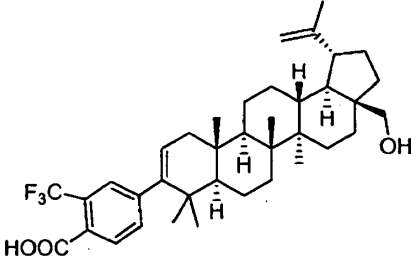
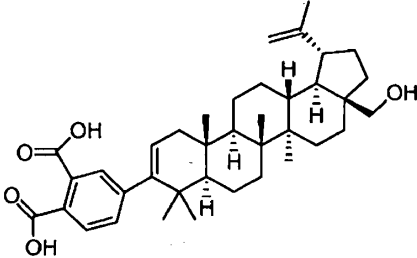
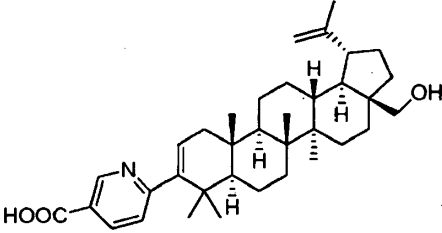
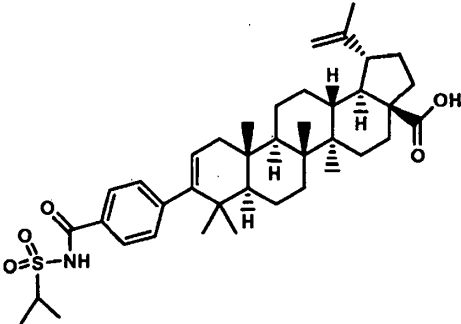
(continuación)

Ejemplo		EC50
5h		B
5i		B
5j		A
5k		A
5l		B

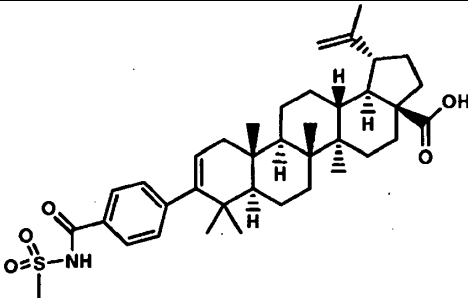
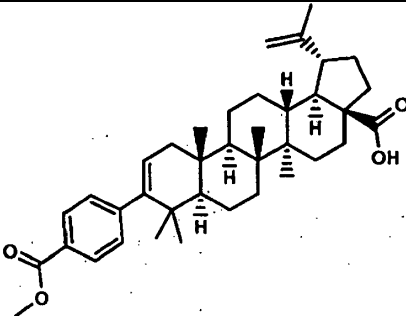
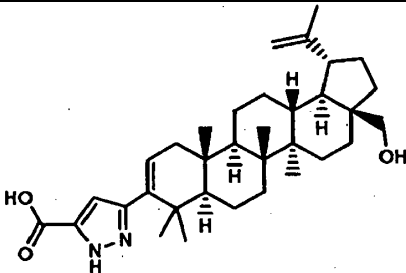
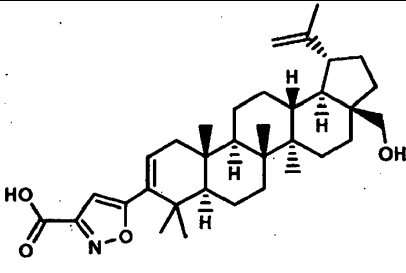
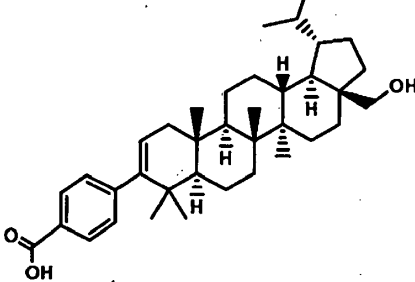
(continuación)

Ejemplo		EC50
5m		A
5n		A
5o		0,5 pM
5p		A
5q		B

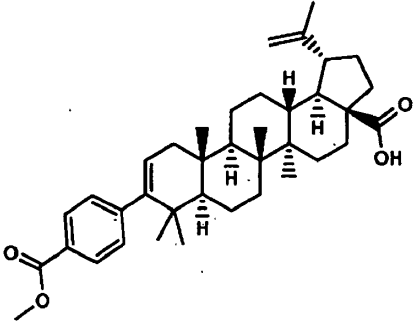
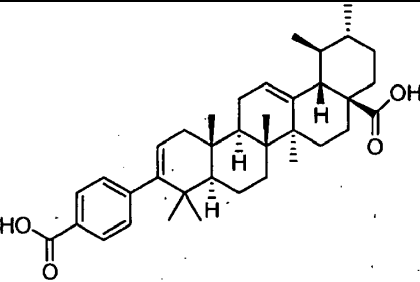
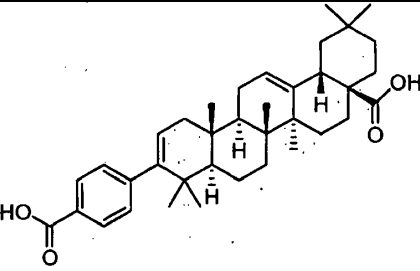
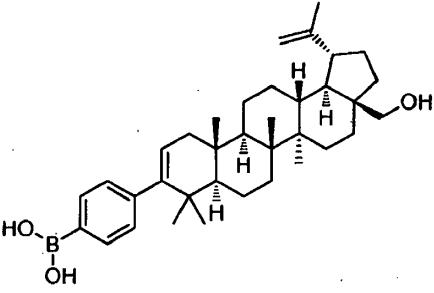
(continuación)

Ejemplo		EC50
5r		A
5s		A
5t		A
5u		A
6a		A

(continuación)

Ejemplo		EC50
6b		A
7		B
8		A
9		A
10		A

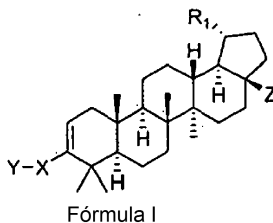
(continuación)

Ejemplo		EC50
11		B
12		A
13		A
14		13,4 nM

REIVINDICACIONES

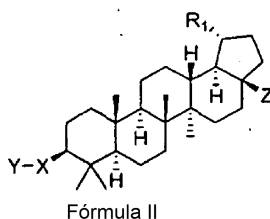
1. Un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de profármacos y éteres de profármacos del mismo, compuesto que se selecciona del grupo de:

un compuesto de fórmula I

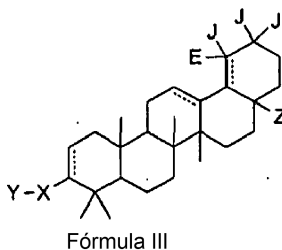


5

un compuesto de fórmula II



un compuesto de fórmula III



- 10 en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;
J y E son -H o -CH₃;
E está ausente cuando está presente el doble enlace;
X es un anillo de fenilo o heteroarilo sustituido con A, en los que A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂,
15 -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₁₋₆-COOR₂, -alquinil C₁₋₆-COOR₂,
-alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -heteroaril bicíclico-COOR₂,
en los que R₂ es H, -alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₁₋₆ sustituido y en los que R₃ es alquilo C₁₋₆ y adicionalmente en los que n = 1-6;
Y se selecciona del grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, C(O)NR₂SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂,
20 -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₁₋₆-COOR₂, -alquinil C₁₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂,
-NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, -CONHOH, -heteroaril bicíclico-COOR₂ y -B(OH)₂, en los que n=1-6; y
Z se selecciona del grupo de -COOH, -COOR₄ y -CH₂OH, en el que R₄ es alquilo C₁₋₆ o alquilfenilo C₁₋₆.

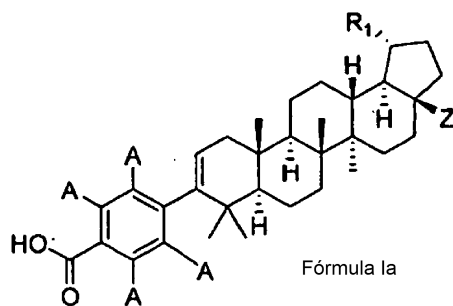
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la Fórmula I o II.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es un anillo de fenilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X es un anillo de fenilo y A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C₁₋₃ y -alcoxi C₁₋₃, en el que -halo se selecciona del grupo de -Cl, -F y -Br.

30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Y es -COOH.

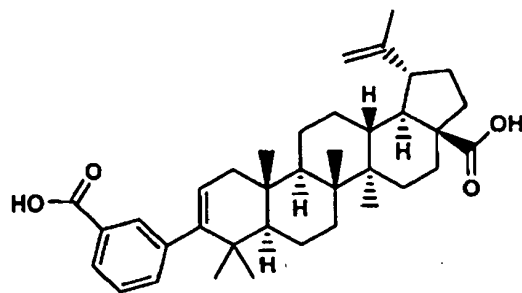
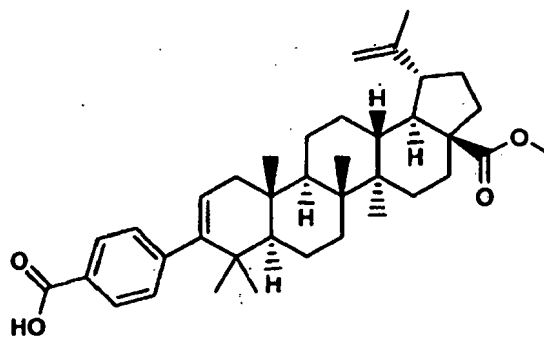
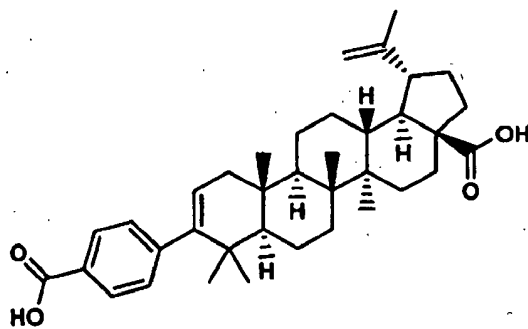
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X es un anillo de fenilo e Y es -COOH en la posición para de acuerdo con la Fórmula Ia:

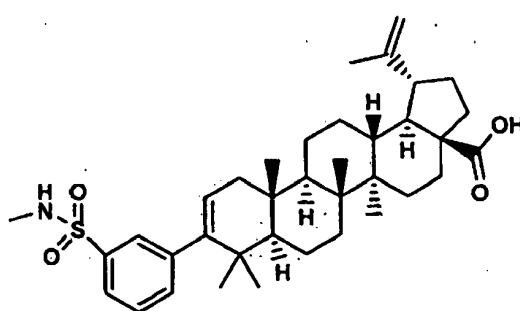
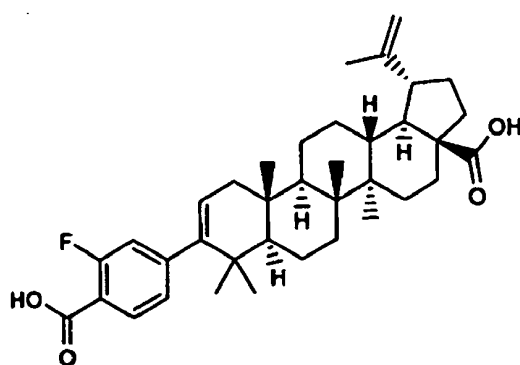
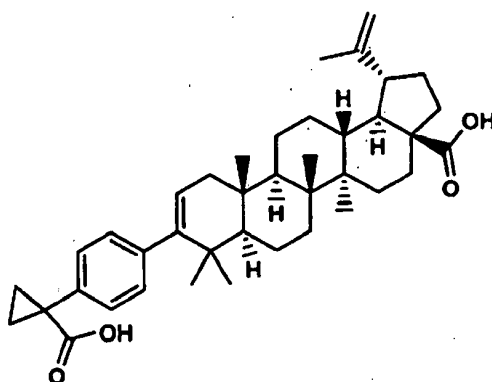
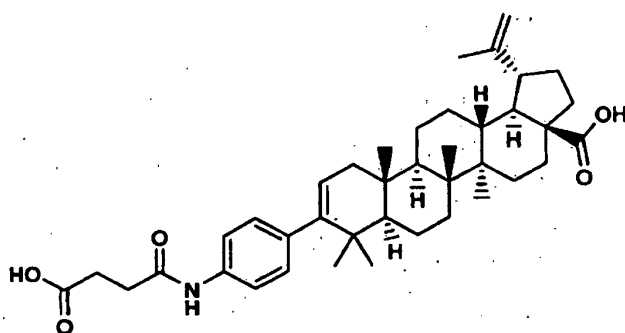
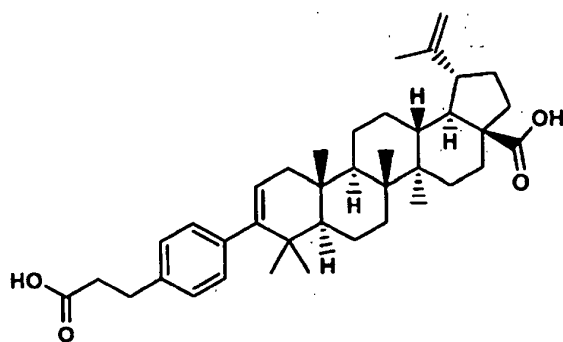


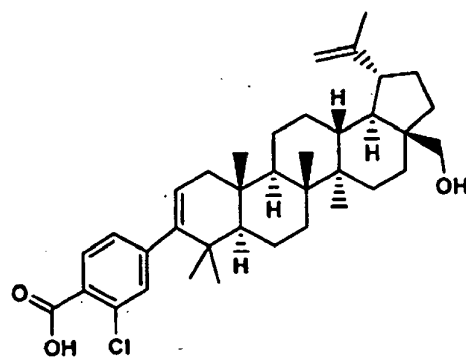
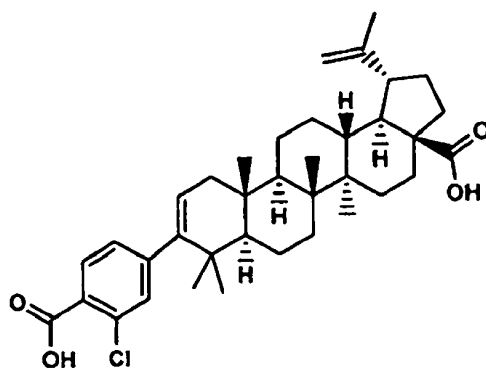
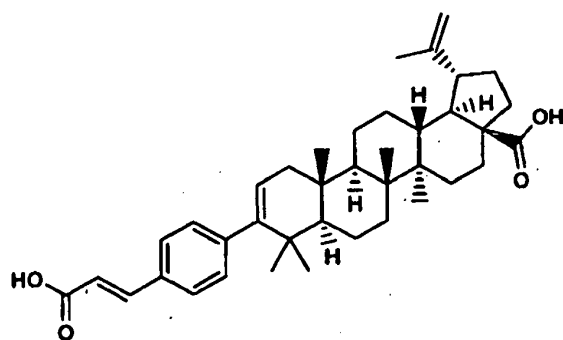
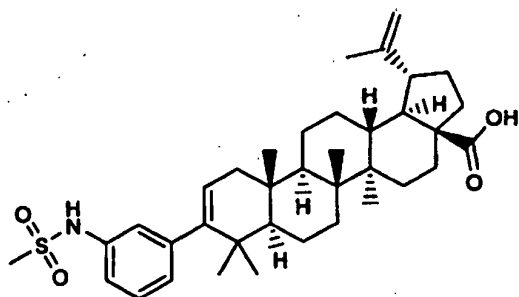
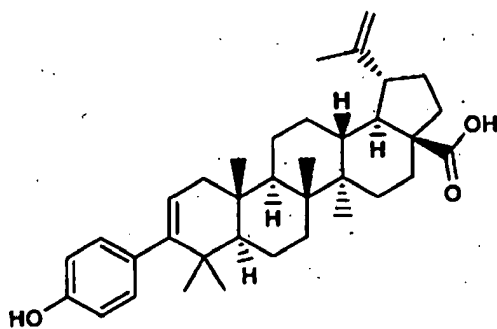
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₃ y -alcoxi C₁₋₃.

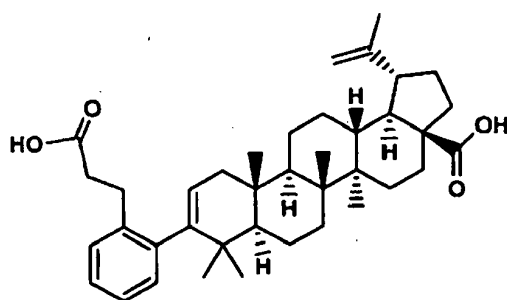
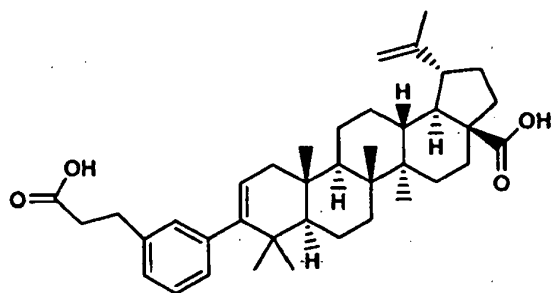
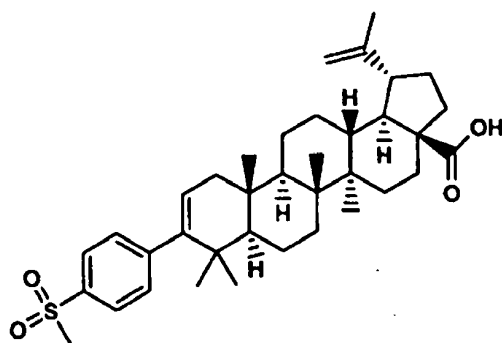
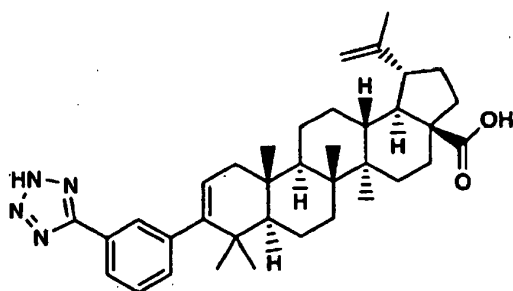
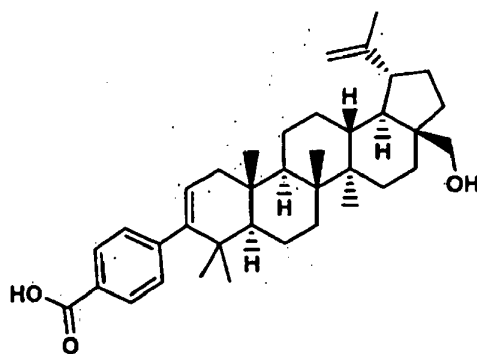
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que A es al menos un miembro seleccionado del grupo de -H, -flúor, -cloro, -OH, -metilo y -metoxi.

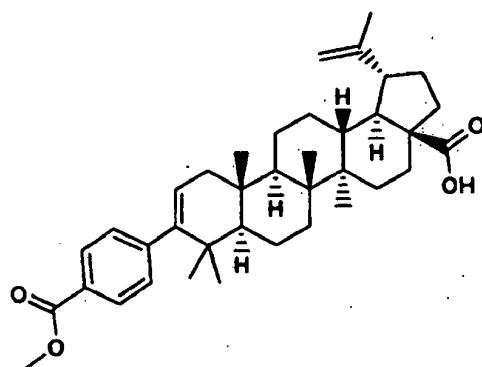
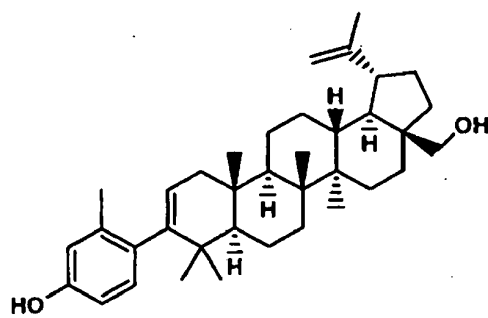
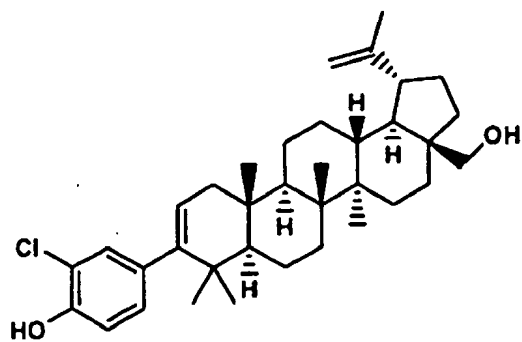
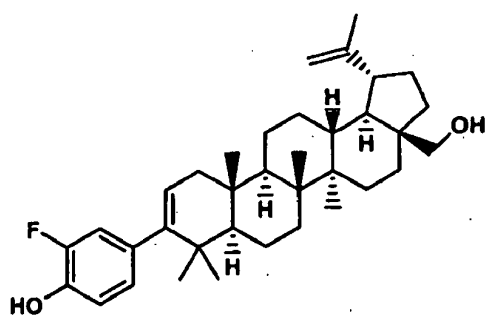
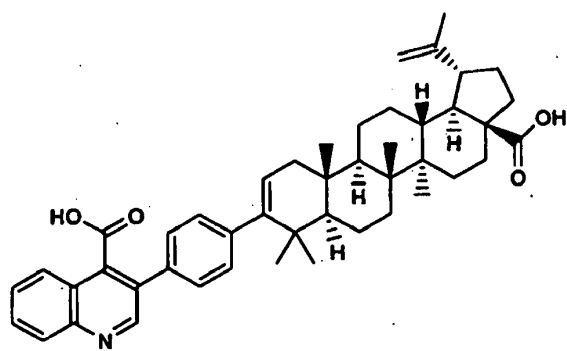
9. Un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

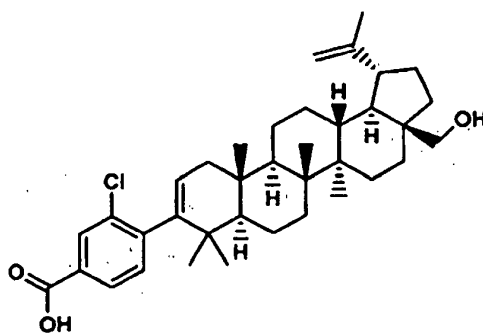
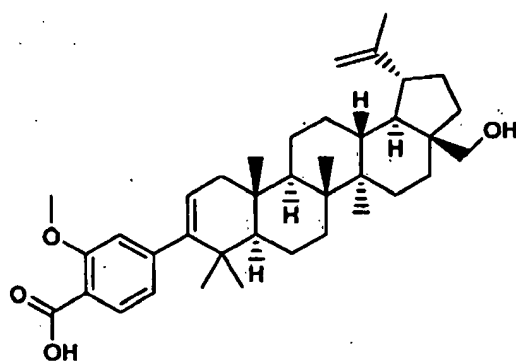
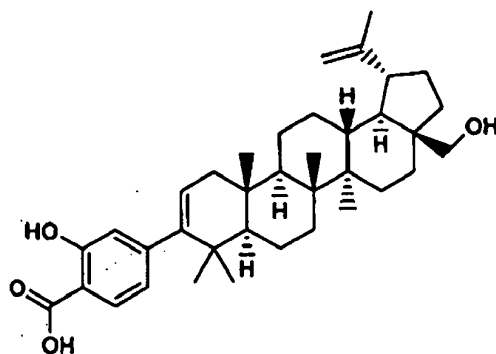
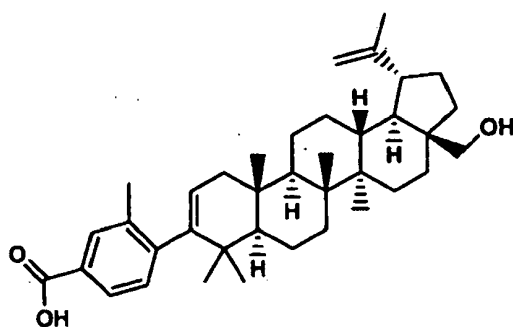
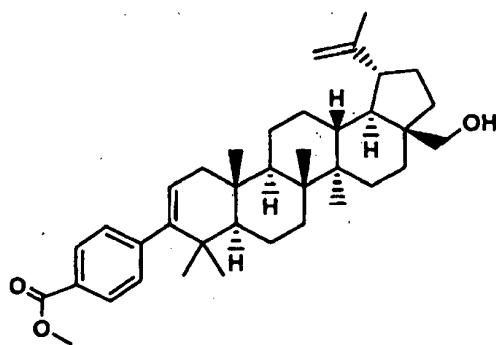


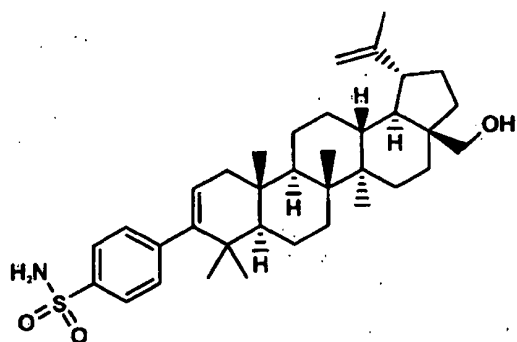
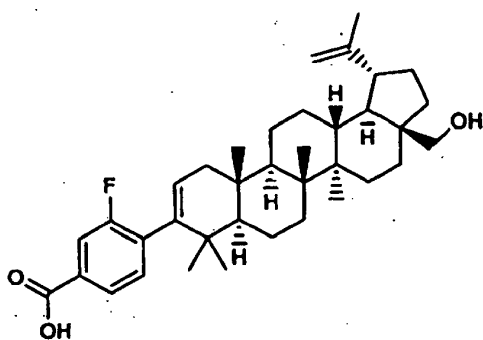
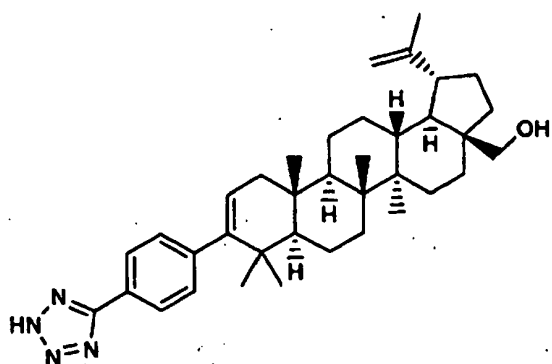
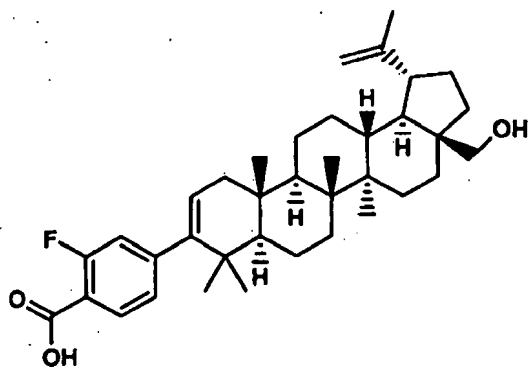


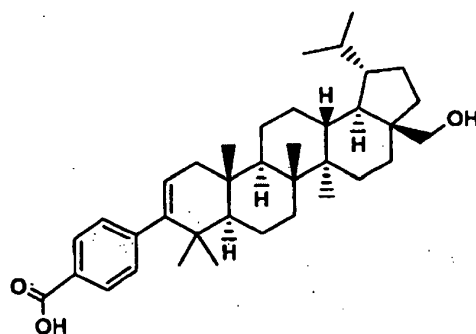
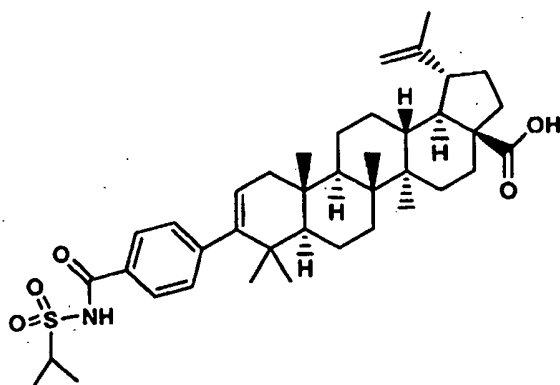
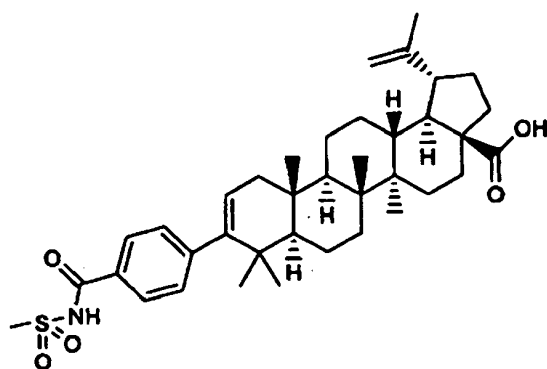
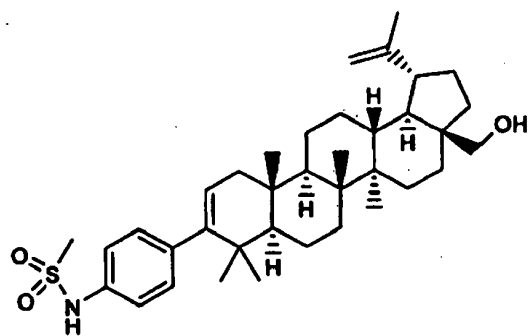


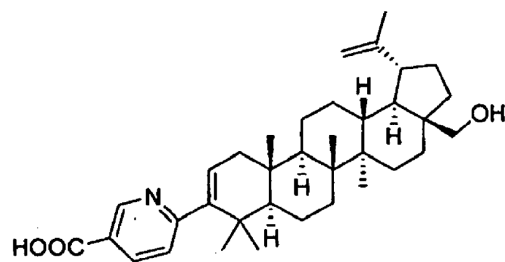
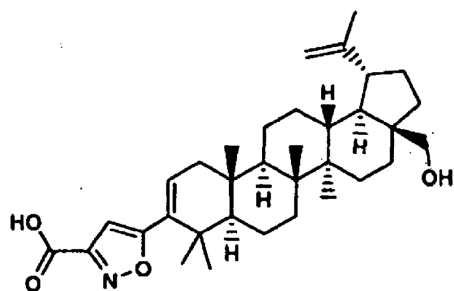
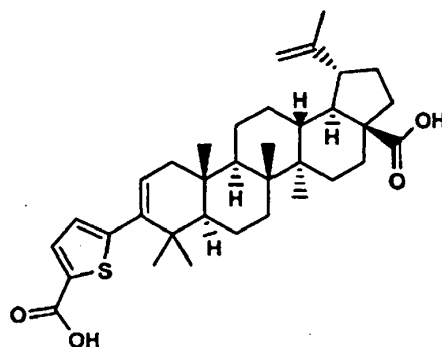
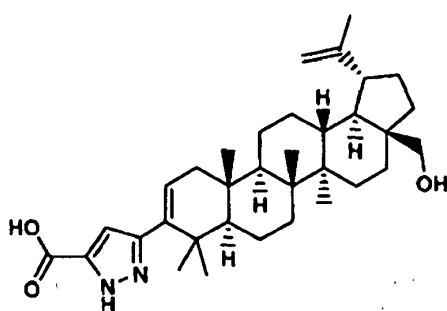
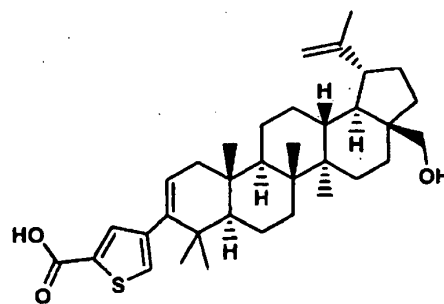
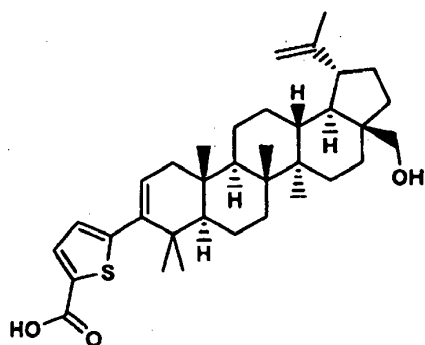
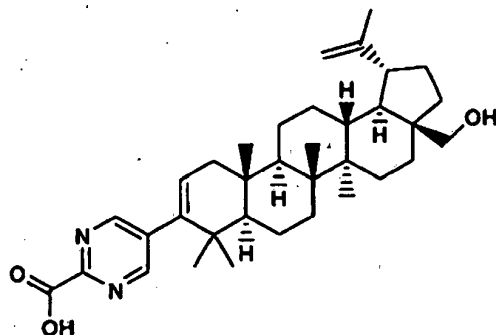
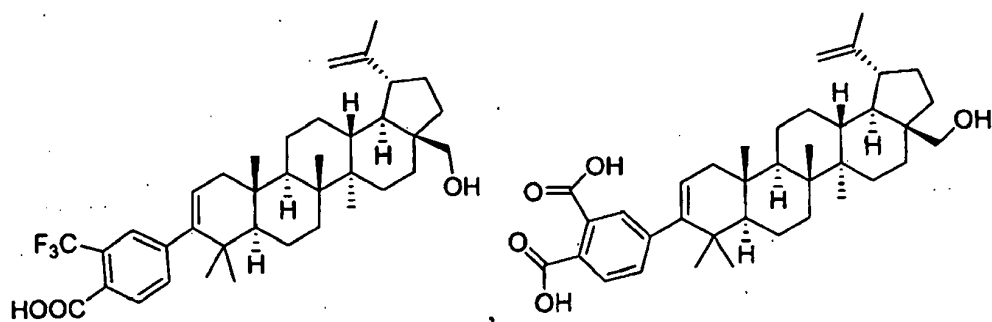




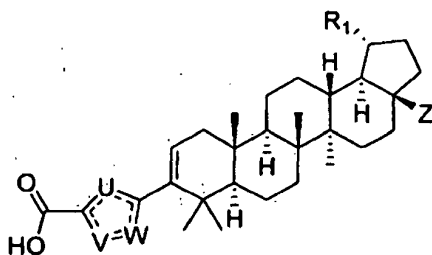








10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que tiene la siguiente estructura:

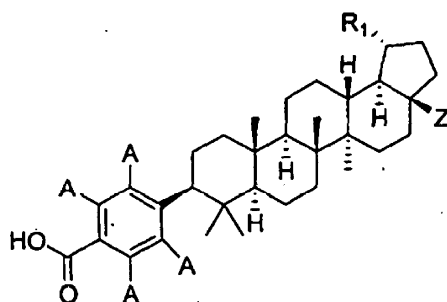


5 en la que cada uno de U, V y W se selecciona del grupo que consiste en C, N, O y S, con la condición de que al menos uno de U, V y W sea distinto de C.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que X se selecciona del grupo de grupos tiofeno, pirazol, isoxazol y oxadiazol, en particular tiofeno, pirazol o isoxazol.

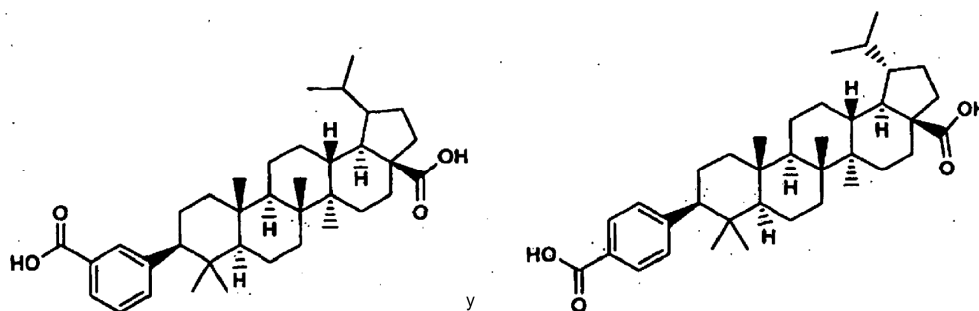
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X es un anillo de heteroarilo de 6 miembros seleccionado del grupo de anillos de piridilo y pirimidina.

10 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que X es un grupo fenilo e Y es -COOH en la posición para de acuerdo con la Fórmula IIa siguiente:



Fórmula IIa

14. Un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:



15 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz antivírica de uno o más de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

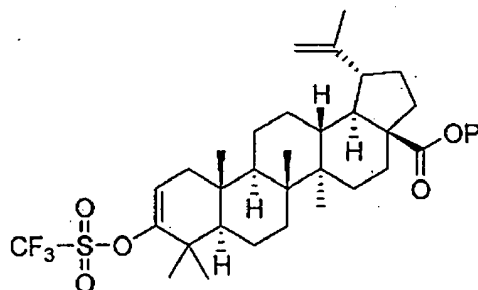
20 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, útil para tratar una infección por VIH, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz antivírica de un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo que consiste en:

- (a) un agente antivírico del SIDA;
- (b) un agente anti-infectivo;
- (c) un inmunomodulador; y
- (d) otro inhibidor de la entrada del VIH.

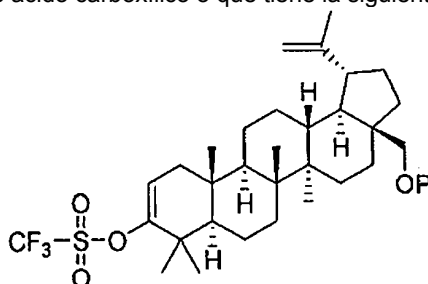
25

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus del VIH.

18. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



5 en la que P es un grupo protector de ácido carboxílico o que tiene la siguiente fórmula:



en la que P es un grupo protector o que tiene la siguiente fórmula:

