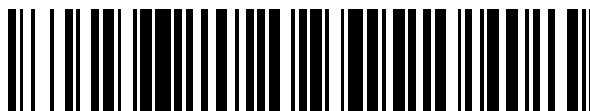


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 510**

51 Int. Cl.:

C07J 63/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/US2013/039389**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.11.2013 WO13169578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13722947 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2847208**

54 Título: **Aminas bicíclicas C-17 de triterpenoides con acción inhibidora de la maduración del VIH**

30 Prioridad:

07.05.2012 US 201261643483 P
13.03.2013 US 201313799479

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 652 510 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

Aminas bicíclicas C-17 de triterpenoides con acción inhibidora de la maduración del VIH

Referencia cruzada a solicitud relacionada

La presente solicitud no provisional reivindica el beneficio del documento de solicitud no provisional de Estados Unidos con número de serie 13/799.479 presentado el 13 de marzo del 2013 y el documento de solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 61/643.483 presentado el número 7 de mayo de 2012.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos útiles frente al VIH y, más particularmente, a compuestos obtenidos a partir de ácido betulínico y otros compuestos relacionados estructuralmente 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.

Antecedentes de la invención

La infección por VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1) sigue siendo un problema médico de importancia, con una estimación de 45-50 millones de personas infectadas a nivel mundial a finales de 2010. El número de casos de VIH y SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) ha aumentado rápidamente. En 2005, se informaron aproximadamente 5,0 millones de infecciones nuevas, y 3,1 millones de personas murieron de SIDA. Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de VIH incluyen inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (RT) o combinaciones de píldoras individuales aprobadas: zidovudina (o AZT o Retrovir®), didanosina (o Videx®), estavudina (o Zerit®), lamivudina (o 3TC o Epivir®), zalcitabina (o DDC o Hivid®), succinato de abacavir (o Ziagen®), sal de fumarato de Tenofovir disoproxil (o Viread®), emtricitabina (o FTC - Emtriva®), Combivir® (contiene - 3TC más AZT), Trizivir® (contiene abacavir, lamivudina, y zidovudina), Epzicom® (contiene abacavir y lamivudina), Truvada® (contiene Viread® y Emtriva®); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: nevirapina (o Viramune®), delavirdina (o Rescriptor®) y efavirenz (o Sustiva®), Atripla® (Truvada® + Sustiva®), y etravirina, e inhibidores peptidomiméticos de proteasa o formulaciones aprobadas: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, Kaletra® (lopinavir y Ritonavir), darunavir, atazanavir (Reyataz®) y tipranavir (Aptivus®) y cobicistat, e inhibidores de integrasa tales como raltegravir (Isentress®), e inhibidores de la entrada tales como enfuvirtida (T-20) (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®).

Cada uno de estos fármacos solo puede restringir transitoriamente la replicación viral si se usa solo. Sin embargo, cuando se usan en combinación, estos fármacos tienen un profundo efecto en la viremia y el progreso de la enfermedad. De hecho, se han documentado recientemente reducciones significativas en las tasas de muerte entre los pacientes de SIDA como consecuencia de la aplicación extendida de la terapia de combinación. Sin embargo, a pesar de estos resultados impresionantes, de un 30 a un 50 % de los pacientes pueden fracasar finalmente en las terapias de combinación de fármacos. La potencia insuficiente de fármaco, el no cumplimiento, la penetración tisular restringida y limitaciones específicas de los fármacos en ciertos tipos de células (por ejemplo, la mayoría de los análogos nucleósidos no se pueden fosforilar en células en reposo) pueden justificar la supresión incompleta de virus sensibles. Además, la alta tasa de replicación y la rápida renovación del VIH-1 combinadas con la frecuente incorporación de mutaciones, conduce a la aparición de variantes resistentes a fármacos y fracasos del tratamiento cuando están presentes concentraciones del fármaco subóptimas. Por lo tanto, se necesitan nuevos agentes anti-VIH que exhiban distintos patrones de resistencia, y farmacocinética favorable así como perfiles seguros para proporcionar más opciones de tratamiento. Los inhibidores de la fusión del VIH y los antagonistas de los correceptores de entrada del VIH mejorados son dos ejemplos de nuevas clases de agentes anti-VIH que se están estudiando adicionalmente por parte de una diversidad de investigadores.

Los inhibidores de la unión del VIH son subclases adicionales de compuestos antivirales que se unen a la glicoproteína gp120 de la superficie del VIH, e interfieren en la interacción entre la proteína superficial gp120 y el receptor CD4 de la célula hospedadora. De ese modo, evitan que el VIH se una a los linfocitos T CD4 humanos, y bloquean la replicación del VIH en el primer estadio del ciclo de vida del VIH. Las propiedades de los inhibidores de unión del VIH se han mejorado en un esfuerzo por obtener compuestos con una utilidad y eficacia maximizadas como agentes antivirales. En particular, los documentos de patente US 7.354.924 y US 2005/0209246 son ilustrativos de inhibidores de la unión del VIH.

Otra clase emergente de compuestos para el tratamiento de 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 de vida del VIH, en el que el VIH se vuelve infeccioso como consecuencia de varios sucesos de escisión mediados por VIH proteasa en la proteína Gag que finalmente da como resultado la liberación de la proteína de la cápside (CA). Los inhibidores de la maduración evitan que la cápside del VIH se monte y madure de forma apropiada, forme un revestimiento exterior protector, o surja de las células humanas. En su lugar, se producen virus no infecciosos, evitando los ciclos posteriores de infección del VIH.

En la actualidad, se ha observado que ciertos derivados del ácido betulínico exhiben una potente actividad anti-VIH como inhibidores de la maduración del VIH. Por ejemplo, el documento de Patente US 7.365.221 desvela derivados de betulina y dihidrobetulina monoacilados, y su uso como agentes anti-VIH. Como se discute en la referencia '221, la esterificación del ácido betulínico (1) con ciertos grupos acilo sustituidos, tales como grupos 3',3'-dimetilglutarilo y 3',3'-dimetilsuccinilo produjo derivados que tienen una actividad mejorada (Kashiwada, Y., y col., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). También se describen derivados acilados del ácido betulínico y el ácido dihidrobetulínico que son potentes agentes anti-VIH en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.679.828. La esterificación del hidroxilo en el carbono 3 de la betulina con ácido succínico también produjo un compuesto capaz de inhibir la actividad del VIH-1 (Pokrovskii, A. G., y col., Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biokhimiya v Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, 9:485-491 (2001)).

Otras referencias para el uso de tratamiento de infección por VIH con compuestos obtenidos a partir del ácido betulínico incluyen los documentos de Patente US 2005/0239748 y US 2008/0207573, así como WO2006/053255, WO2009/100532 y WO2011/007230. El documento de Patente WO2011/153319 también desvela inhibidores de la maduración del VIH obtenidos a partir de ácido betulínico y que tienen heterociclos de nitrógeno unidos a través de un conector de amida a la posición 17. Un compuesto de la 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 3 β -(3-carboxi-3-metil-butanoiloil)lup-20(29)-en-28-oico.

En el presente documento también se hace referencia a los documentos de solicitud de Bristol-Myers Squibb titulados "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151.706 presentado el 2 de junio de 2011 (US 2012-0142707) y "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/151.722, presentado el 2 de junio de 2011 (US 2012-0142653). También se hace referencia al documento de solicitud titulado "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS" USSN 13/359.680, presentado el 27 de enero de 2012 (US 2013-0029954), así como al documento de solicitud titulado: "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 13/359.727, presentado el 27 de enero de 2012 (US 2013-0035318). Además, se hace referencia al documento de solicitud titulado "NOVEL BETULINIC ACID DERIVATIVES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY" USSN 61/537.099, presentado el 21 de septiembre de 2011, así como al documento de solicitud titulado "C-3 CYCLOALKYENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY" USSN 61/599.040, presentado el 15 de febrero de 2012.

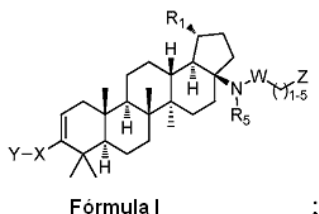
En la actualidad, lo que se necesita en la técnica son nuevos compuestos que sean útiles como inhibidores de la maduración del VIH, así como nuevas composiciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

Sumario de la invención

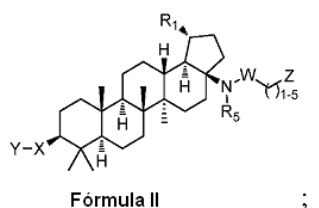
La presente invención proporciona los compuestos de las siguientes Fórmulas I, II, y III, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sus formulaciones farmacéuticas, y su uso en pacientes que padecen o son propensos a un virus tal como VIH. Los compuestos de Fórmulas I - III son agentes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

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

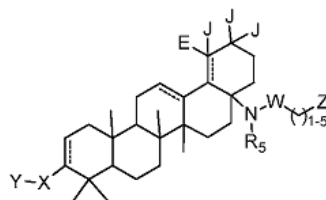
un compuesto de Fórmula I



un compuesto de Fórmula II



y
un compuesto de Fórmula III



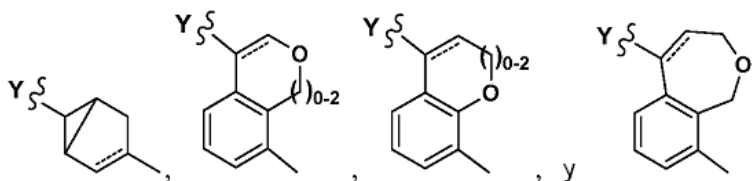
Fórmula III ;

en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;

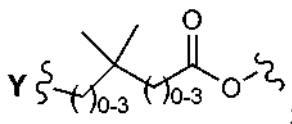
5 J y E son cada uno independientemente -H o -CH₃, y E está ausente cuando el doble enlace está presente;

X se selecciona entre el grupo de fenilo, anillo de heteroarilo, anillo de cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquenilo C₄₋₉, oxacicicloalquilo C₄₋₈, dioxacicicloalquilo C₄₋₈, oxacicicloalquenilo C₆₋₈, dioxacicicloalquenilo C₆₋₈, ciclodialquenilo C₆, oxaciclodialquenilo C₆, oxaespirocicloalquilo C₆₋₉ y oxaespirocicloalquenilo C₆₋₉;

10 X también se puede seleccionar entre el grupo de:



y para los compuestos de fórmula II y III, X también puede ser



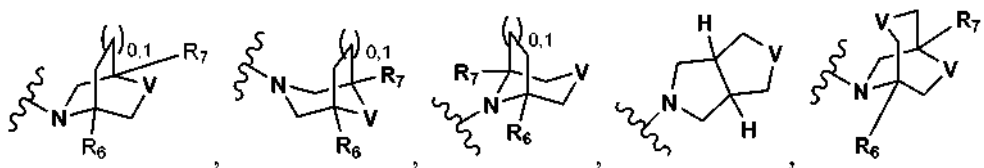
15 en la que X está sustituido con A, y A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -heteroarilo bicíclico-COOR₂;

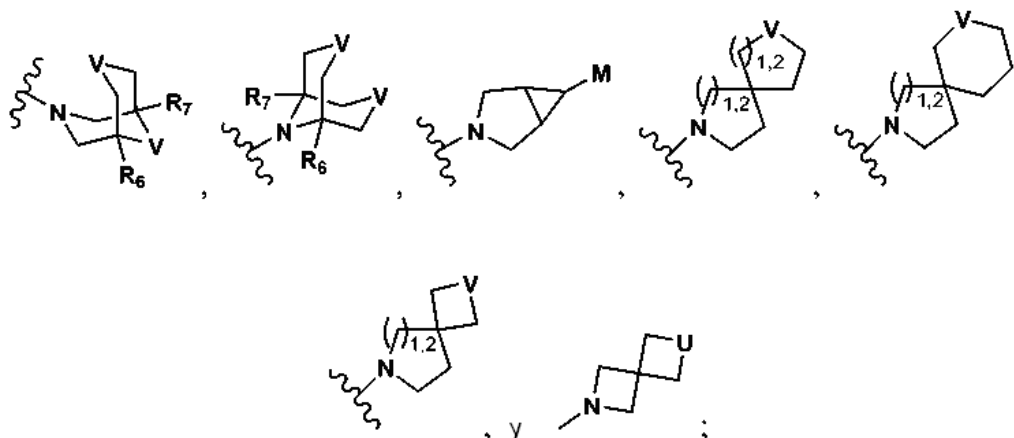
20 Y se selecciona entre el grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH,

en la que n = 1-6;

W es -CH₂ o -CO;

Z se selecciona entre el grupo de:





V se selecciona entre el grupo de $-\text{CR}_8\text{R}_9-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{O}-$ y $-\text{NR}_{10}-$;

U se selecciona entre el grupo de $-\text{CR}_8\text{R}_9-$, $-\text{SO}_2-$ y $-\text{NR}_{10}-$;

M se selecciona entre el grupo de $-\text{CHR}_8\text{R}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_4$, $-\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_3$, $-\text{OH}$ y $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}-$;

5 R_2 es $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido o $-\text{alquilo C}_{1-6}$ arilsustituido;

R_3 es $-\text{alquilo C}_{1-6}$ o $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido;

R_4 se selecciona entre el grupo de $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido, $-\text{cicloalquilo C}_{3-6}$, $-\text{arilo}$ y $-\text{heteroarilo}$;

R_5 se selecciona entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido y $-\text{alquil C}_{1-6}-\text{OH}$;

10 R_6 y R_7 cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHF}_2$ y $-\text{CF}_3$;

R_8 y R_9 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido, $-\text{SO}_2\text{R}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_2$ u $-\text{OH}$, $-\text{NR}_2\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$, $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ y $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$;

15 con la condición de que solo uno de R_8 y R_9 se pueda seleccionar entre el grupo de $-\text{OH}$, $-\text{NR}_2\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$, $-\text{NR}_2\text{COR}_3$ y $-\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_2$; y

R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$ alquilsustituido, $-\text{alquil C}_{1-3}\text{arilo}$, $-\text{alquil C}_{1-3}\text{heteroarilo}$, $-\text{CO}_2\text{R}_2$ y $-\text{SO}_2\text{R}_3$; con la condición de que solo uno de R_{10} y R_{11} se pueda seleccionar entre el grupo de $-\text{CO}_2\text{R}_2$ o $-\text{SO}_2\text{R}_3$.

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

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

30 En otra realización de la invención se proporcionan uno o más procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmulas I, II, y III en el presente documento.

35 También se proporcionan en el presente documento compuestos intermedios útiles para la fabricación de los compuestos de Fórmulas I, II, III en el presente documento.

La presente invención se refiere a estos así como a otros fines 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, a menos que se indique la estereoquímica, las formas diastereoméricas y enantioméricas individuales de los compuestos de Fórmulas I, II y III, además de las mezclas de las mismas.

Definiciones

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

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

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

"Fluoroalquilo C_{1-C4}" se refiere a alquilo C_{1-C4} sustituido con F en el que al menos un átomo de H está sustituido con un átomo de F, y cada átomo de H puede estar independientemente sustituido con un átomo de F.

- 15 "Halógeno" se refiere a cloro, bromo, yodo o flúor.

Un grupo "arilo o "Ar" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (es decir, los que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) en el que todos son carbonos que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, 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 la que R^x y R^y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, carbonilo, C-carboxi, sulfonilo, trihalometilo, y, combinados, un anillo heteroalíclico de cinco o seis miembros.

Como se usa en el presente documento, un grupo "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tiene en el anillo o anillos uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. A menos que se indique de otro modo, el grupo heteroarilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono o nitrógeno en el grupo heteroarilo. Se ha de observar que el término heteroarilo pretende incluir un N-óxido del heteroarilo precursor si tal N-óxido es químicamente factible como se conoce en la técnica. Algunos 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, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, diazinilo, pirazina, triazinilo, tetrazinilo, y tetrazolilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tioalcoxi, tiohidroxilo, 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 la 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 monocíclico o de anillos condensados que tiene en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos se seleccionan entre los que proporcionan disposiciones estables de los enlaces y no se pretende que incluyan sistemas que no existan. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos, sin limitación, de grupos heteroalíclico son azetidino, piperidilo, piperazinilo, imidazolinilo, tiazolidinilo, 3-pirrolidin-1-ilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidropiranilo. Cuando está sustituido, el grupo o grupos sustituidos son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, heteroalícicloxio, tiohidroxilo, tioalcoxi, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheteroalícicloxio, ciano, halógeno, nitro, carbonilo, tiocarbamilo, O-carbamilo, N-carbamilo, N-tiocarbamilo, 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 la 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 y cadena ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que se indique un intervalo numérico en el presente documento; por ejemplo, "1-20", significa que el grupo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 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 sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente 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 monocíclico o de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) en el que todos son carbonos en el que uno o más anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos 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 sustituyentes son preferentemente uno o más seleccionados individualmente 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 han 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 a un grupo tanto -O-alquilo como -O-cicloalquilo como se definen en el presente documento.

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

Un grupo "tioariloxi" se refiere a un grupo tanto -S-arilo como -S-heteroarilo, como se definen 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 entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del 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 de uno 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 Z un halógeno.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-C(=O)O-R$, 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.

Un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo -CZ₃, en el que Z es un grupo halógeno como se define en el presente documento.

Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a grupos Z₃CS(=O)₂- con Z como se ha definido anteriormente.

- 5 Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo Z₃CS(=O)₂NR^x- con Z como se ha definido anteriormente y siendo R^x H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo -S(=O)-R", siendo R" alquilo C₁₋₆.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo -S(=O)₂R" siendo R" alquilo C₁₋₆.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(=O)₂NR^xR^y, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

- 10 Un grupo "N-Sulfonamido" se refiere a un grupo R"S(=O)₂NR^x-, siendo R_x H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo -OC(=O)NR^xR^y, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo R^xOC(=O)NR^y, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo -OC(=S)NR^xR^y, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo R^xOC(=S)NR^y-, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

- 15 Un grupo "amino" se refiere a un grupo -NH₂.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo -C(=O)NR^xR^y, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo -C(=S)NR^xR^y, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo R^xC(=O)NR^y-, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo -NR^xC(=O)NR^yR^z, siendo R^x, R^y, y R^z independientemente H o alquilo C₁₋₆.

- 20 Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo -R^xNC(=N)NR^yR^z, siendo R^x, R^y, y R^z independientemente H o alquilo C₁₋₆.

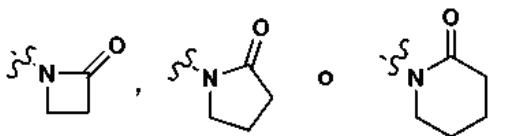
Un grupo "amidino" se refiere a un grupo R^xR^yNC(=N)-, siendo R^x y R^y independientemente H o alquilo C₁₋₆.

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

- 25 Un grupo "sililo" se refiere a un -Si(R")₃, siendo R" alquilo C₁₋₆ o fenilo. Un grupo "fosfonilo" se refiere a un P(=O)(OR^x)₂ siendo R^x alquilo C₁₋₆.

Un grupo "hidrazino" se refiere a un grupo -NR^xNR^yR^z, siendo R^x, R^y, y R^z independientemente H o alquilo C₁₋₆.

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



- 30 Dos grupos R adyacentes cualesquiera se pueden combinar para formar un anillo adicional de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocíclico condensado al anillo que porta inicialmente los grupos R.

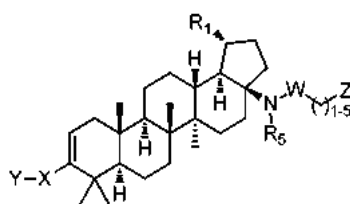
- 35 Se conoce en la técnica que los átomos de nitrógeno de los sistemas de heteroarilo pueden estar "participando en un doble enlace de anillo de heteroarilo", y esto se refiere a la forma de los dobles enlaces en las dos estructuras tautoméricas que comprenden los grupos heteroarilo de cinco miembros de anillo. Esto dicta si los nitrógenos pueden estar sustituidos como comprenden bien los químicos expertos en la materia. La divulgación y las reivindicaciones de la presente divulgación se basan en el conocimiento de los principios generales del enlace químico. Se entiende que las reivindicaciones no incluyen estructuras conocidas por ser inestables o incapaces de existir basándose en la bibliografía.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se desvelan en el presente documento están dentro del alcance de la invención. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente

documento y en las reivindicaciones, pretende incluir sales no tóxicas de adición de base. Las sales adecuadas incluyen las obtenidas a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido sulfinico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, y similares. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, también pretende incluir sales de grupos ácidos, tales como un carboxilato, con contraiones tales como amonio, sales de metal alcalino, particularmente sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo, particularmente calcio o magnesio, y sales con bases orgánicas adecuadas tales como alquilaminas inferiores (metilamina, etilamina, ciclohexilamina, y similares) o con alquilaminas inferiores sustituidas (por ejemplo, alquilaminas sustituidas con hidroxilo tales como dietanolamina, trietanolamina o tris(hidroximetil)-aminometano), o con bases tales como piperidina o morfolina.

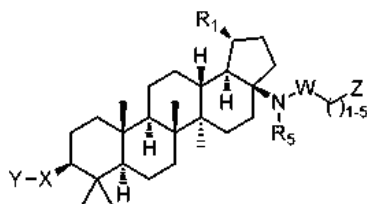
Como se ha expuesto anteriormente, la invención se refiere a un compuesto, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:

un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

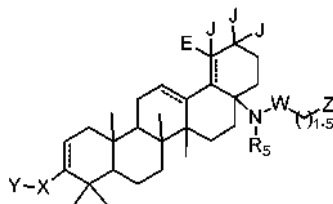
un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

y

un compuesto de Fórmula III



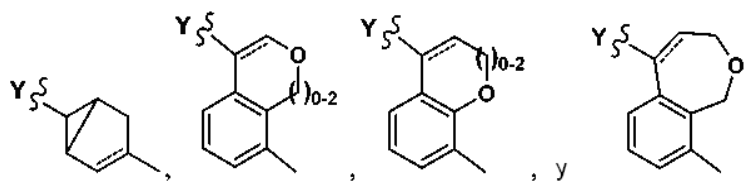
Fórmula III

en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;

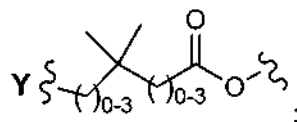
J y E son cada uno independientemente -H o -CH₃, y E está ausente cuando el doble enlace está presente;

X se selecciona entre el grupo de fenilo, anillo de heteroarilo, anillo de cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquenilo C₄₋₉, oxacicicloalquilo C₄₋₈, dioxacicicloalquilo C₄₋₈, oxacicicloalquenilo C₆₋₈, dioxacicicloalquenilo C₆₋₈, ciclodialquenilo C₆, oxaciclodialquenilo C₆, oxaespirocicloalquilo C₆₋₉ y oxaespirocicloalquenilo C₆₋₉;

X también se puede seleccionar entre el grupo de:



y para los compuestos de fórmula II y III, X también puede ser



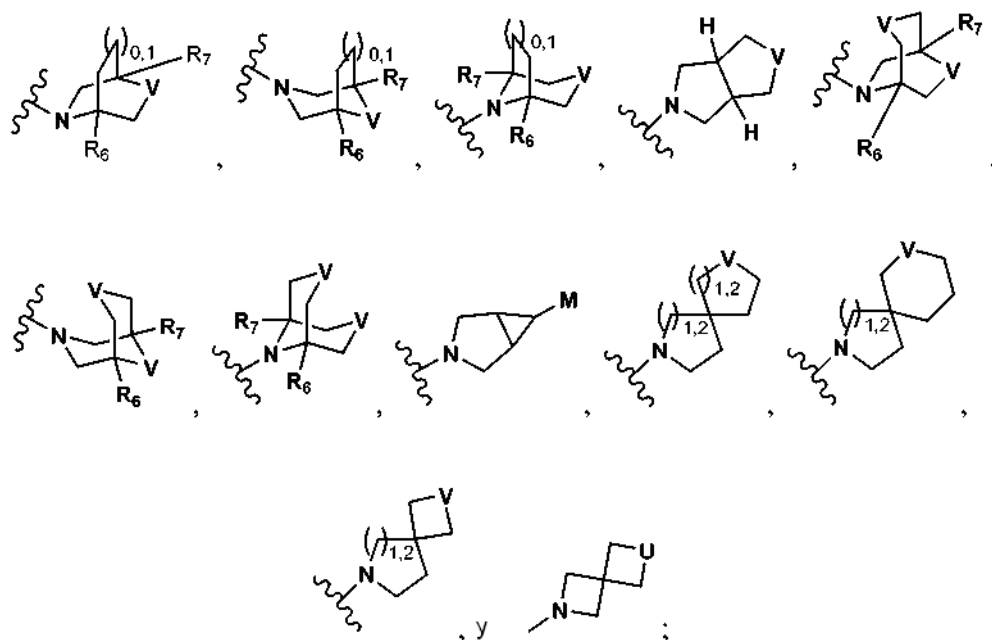
5 en la que X está sustituido con A, y A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -heteroarilo bicíclico-COOR₂;

10 Y se selecciona entre el grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH,

en la que n = 1-6;

W es -CH₂ o -CO;

Z se selecciona entre el grupo de:



15

V se selecciona entre el grupo de -CR₈R₉-, -SO₂-, -O- y -NR₁₀-;

U se selecciona entre el grupo de -CR₈R₉-, -SO₂- y -NR₁₀-;

M se selecciona entre el grupo de -CHR₈R₉-, -SO₂R₄-, -SO₂NR₃R₃-, -OH y -NR₁₀R₁₁-;

R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido o -alquilo C₁₋₆ arilsustituido;

20

R₃ es -alquilo C₁₋₆ o -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido;

R₄ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -arilo y -heteroarilo;

R₅ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido y -alquil C₁₋₆-OH;

5 R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -CO₂R₂, -CH₂OH, -CHF₂ y -CF₃;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂ o -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ y -NR₂CONR₂R₂;

con la condición de que solo uno de R_8 y R_9 se pueda seleccionar entre el grupo de $-OH$, $-NR_2R_2$, $-NR_2SO_2R_3$, $-NR_2COR_3$ y $-NR_2CONR_2R_2$; y

10 R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituído, -alquil C₁₋₃arilo, alquil C₁₋₃heteroarilo, -CO₂R₂ y -SO₂R₃; con la condición de que solo uno de R₁₀ y R₁₁ se pueda seleccionar entre el grupo de -CO₂R₂ o -SO₂R₃.

Los compuestos más preferentes incluyen los que están incluidos por la Fórmula I. De estos, aquellos en los que X es un anillo de fenilo son incluso más preferentes. También son preferentes los compuestos de Fórmula I en los que X es un anillo de fenilo e Y está en la posición para. También son preferentes los compuestos en los que X es -cicloalquenilo C₄₋₈.

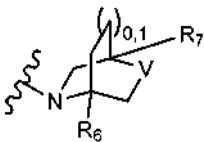
También son preferentes los compuestos de Fórmula I en la que A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -OH, -halo, -alquilo C₁₋₃, y -alcoxi C₁₋₃, en la que -halo se selecciona entre el grupo de -Cl, -F y -Br, siendo -F más preferente. En ciertas realizaciones, es preferente que A sea -H.

20 También son preferentes los compuestos de Fórmula I en la que Y es -COOR₂, y más preferentemente -COOH.

También es preferente que R₅ sea -H.

Además, es preferente que R₁₀ sea -alquil C₁₋₃arilo. Más preferentemente, alquilarilo es alquilfenilo. Incluso más preferentemente, alquilfenilo es metilfenilo.

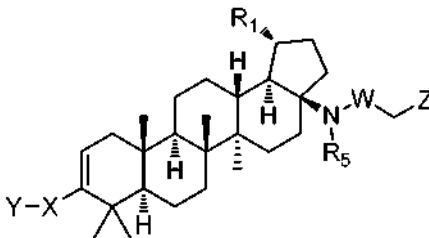
También es preferente que Z sea



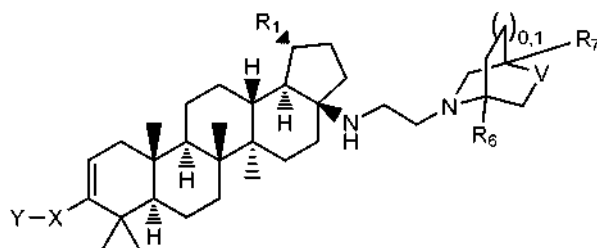
25

y más preferentemente en la que R₆ es -H y R₇ es -H. Preferentemente, V es -O-.

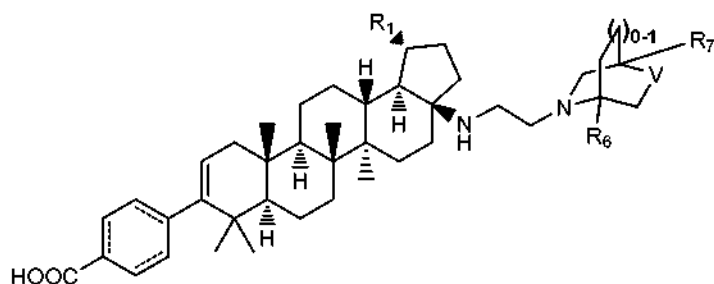
En otra realización de la invención, es preferente que el compuesto tenga la fórmula:



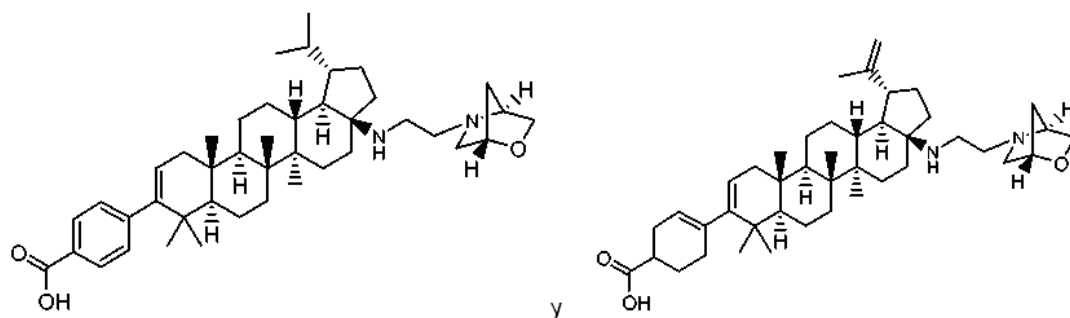
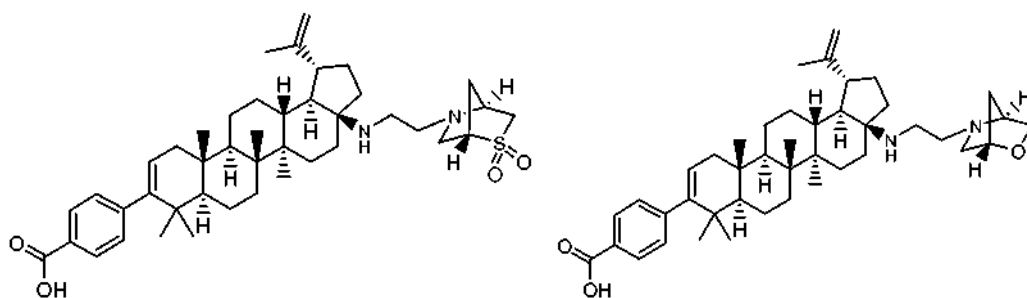
En una realización más de la invención, es preferente que el compuesto tenga la fórmula:



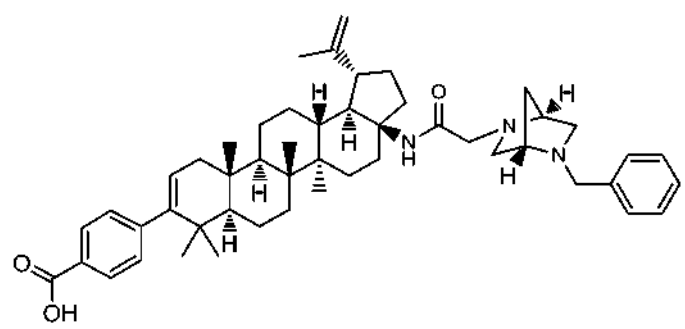
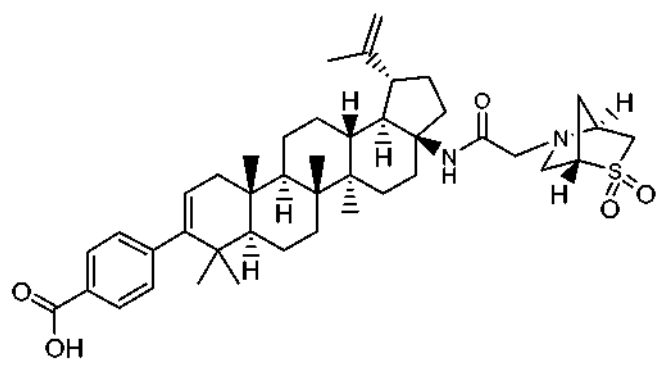
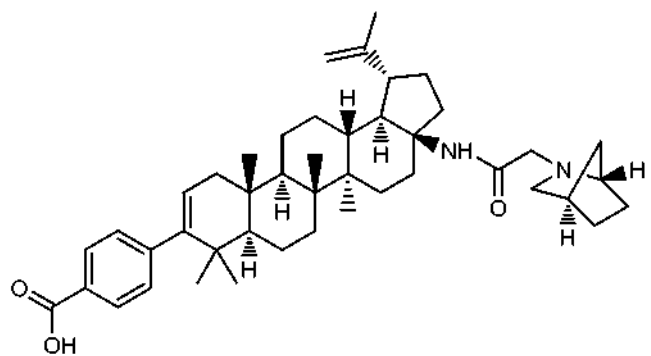
En otra realización más, el compuesto de la invención tendrá la siguiente fórmula:

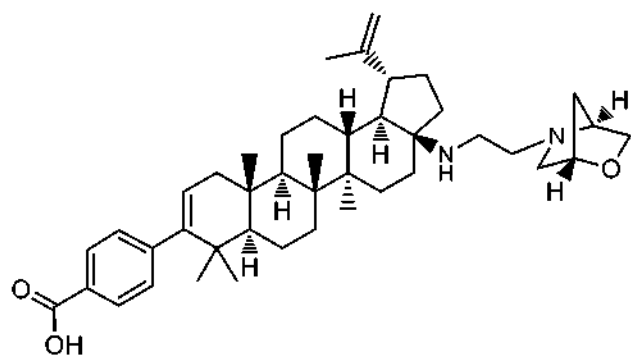
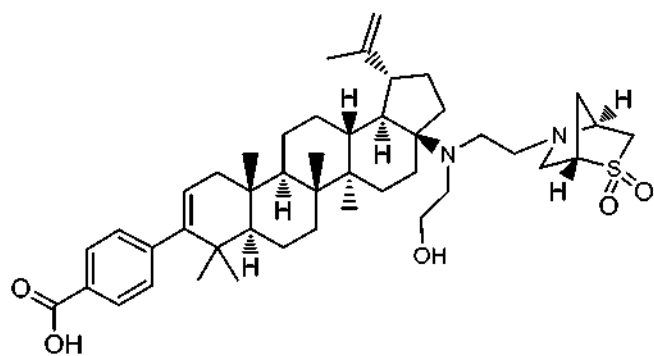
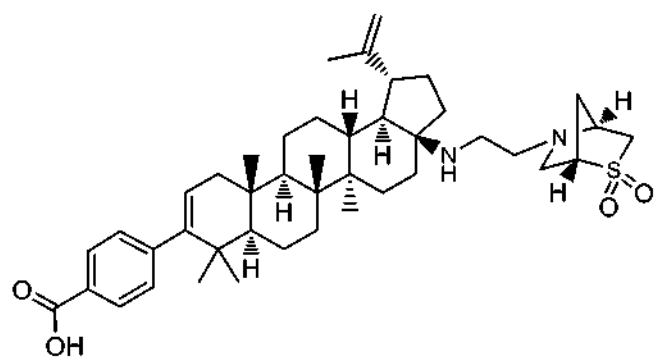
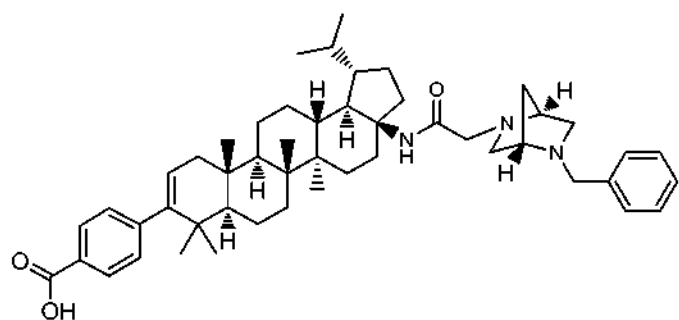


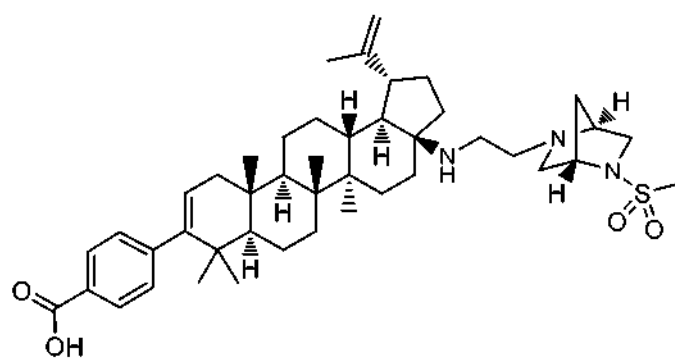
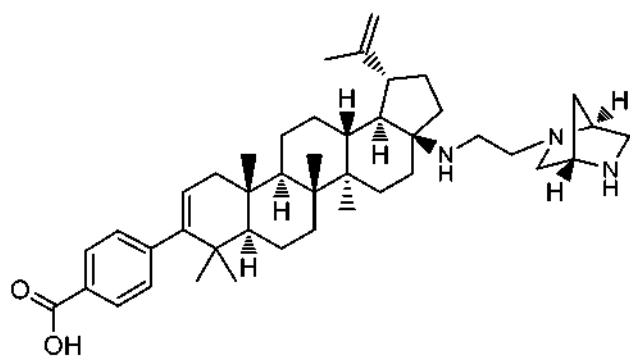
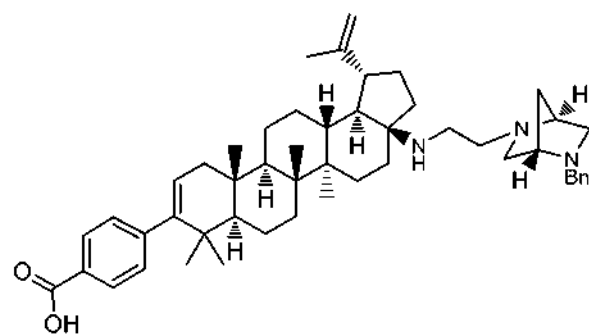
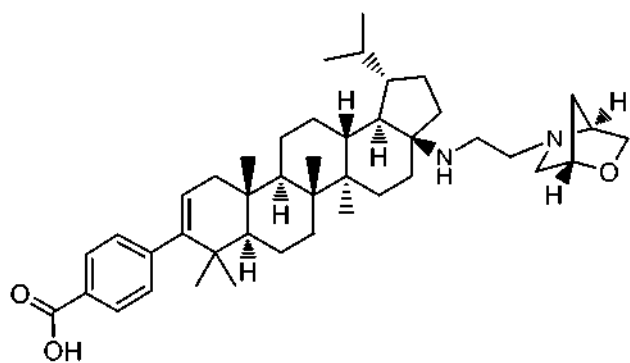
Otros compuestos, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son preferentes como parte de la invención incluyen los siguientes:

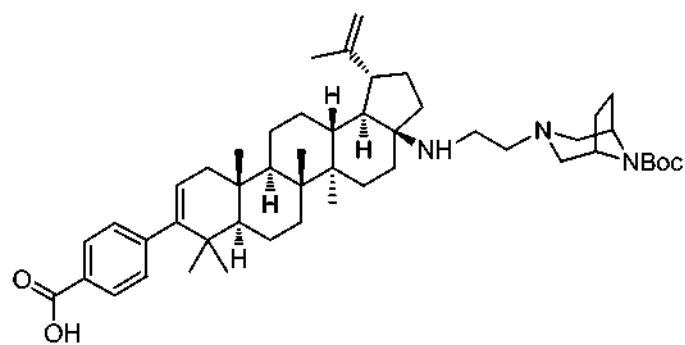
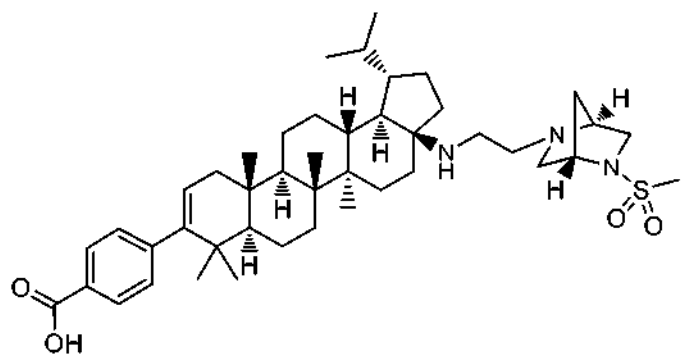


También son preferentes los siguientes compuestos, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

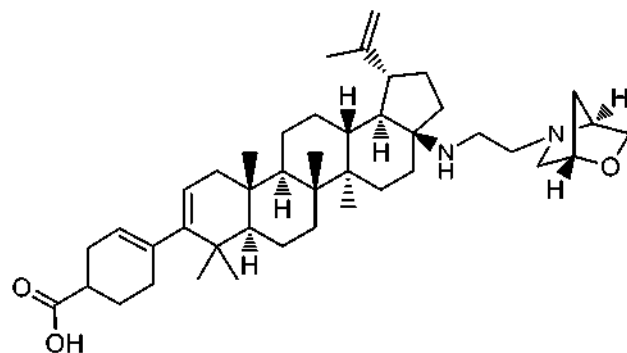




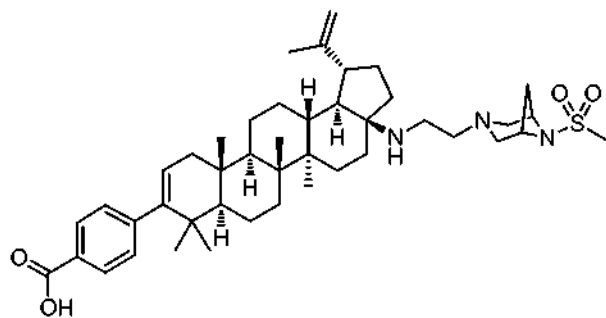


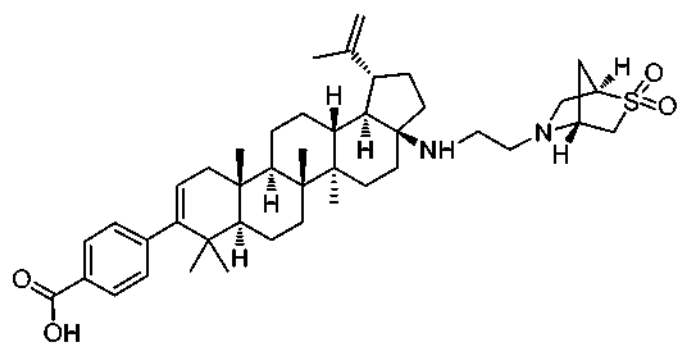
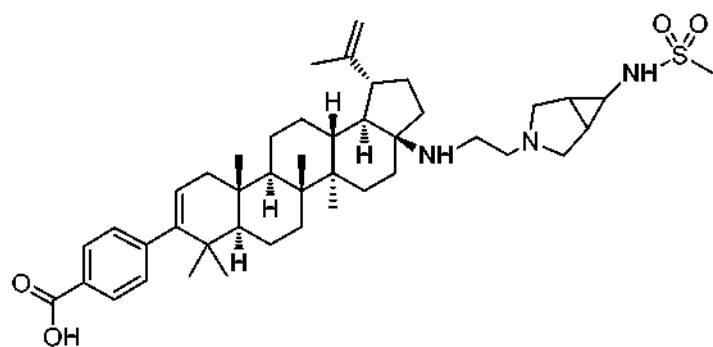
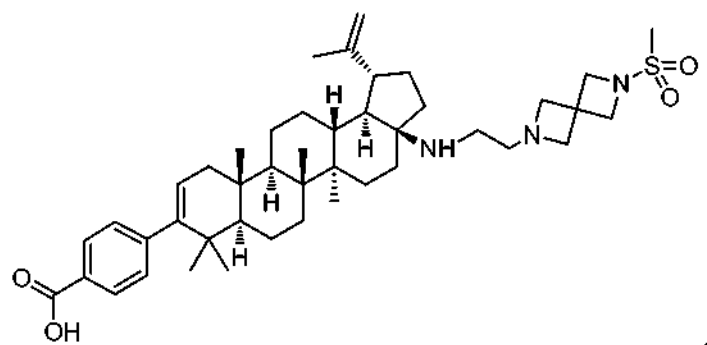
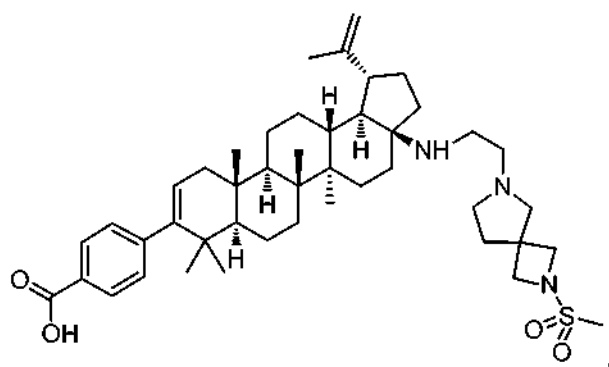


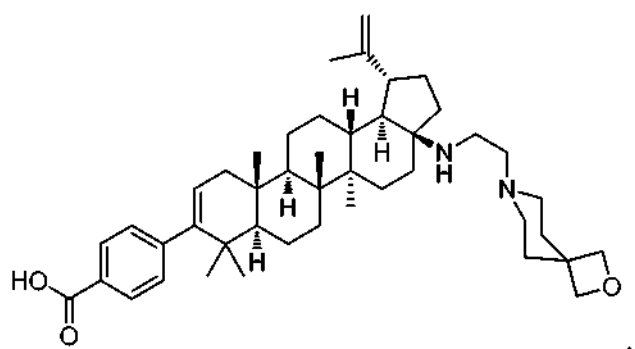
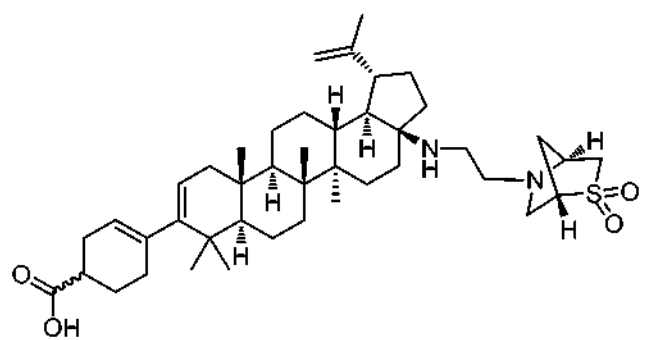
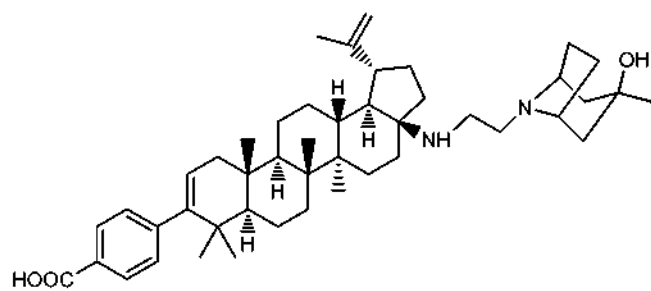
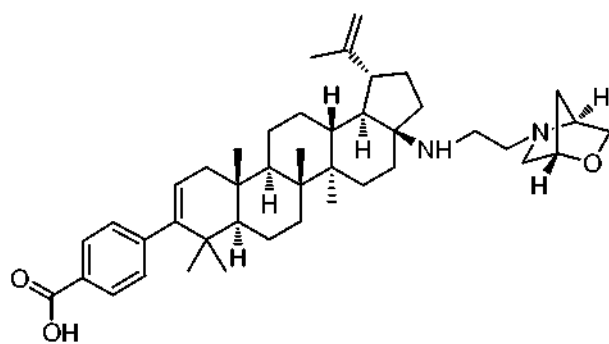
y

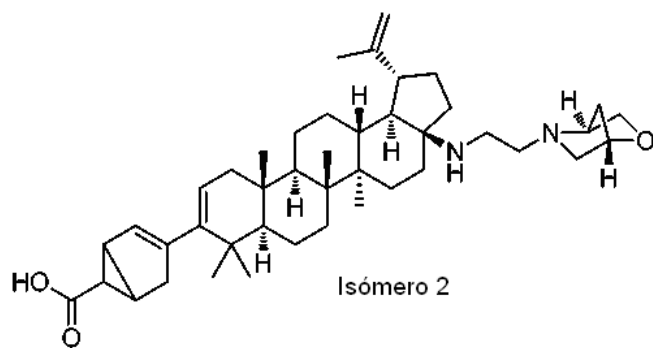
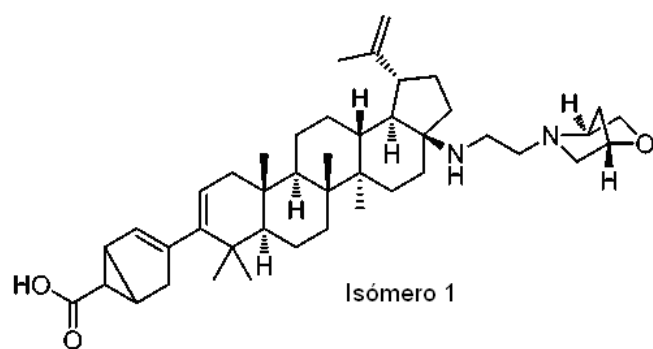
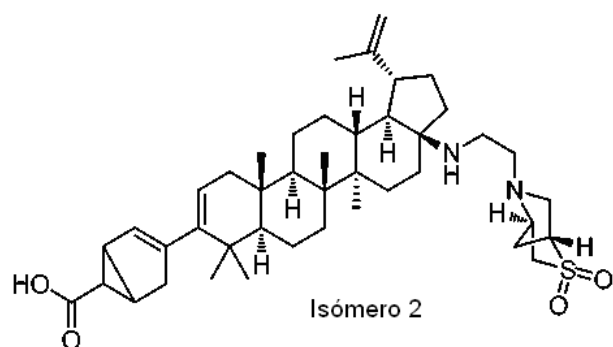
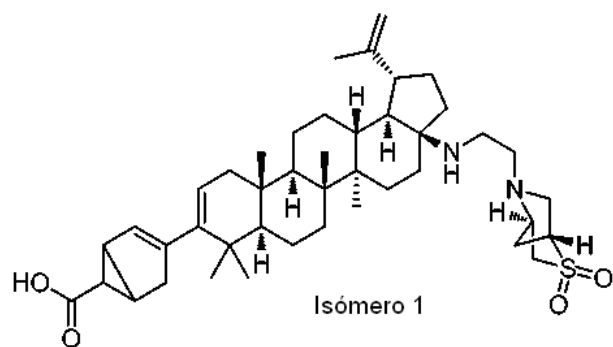


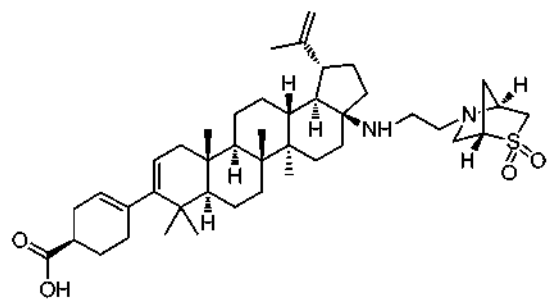
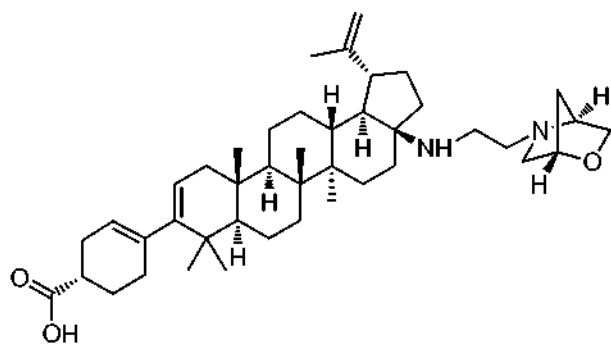
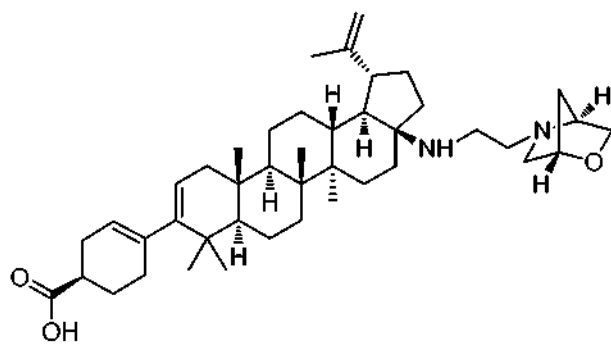
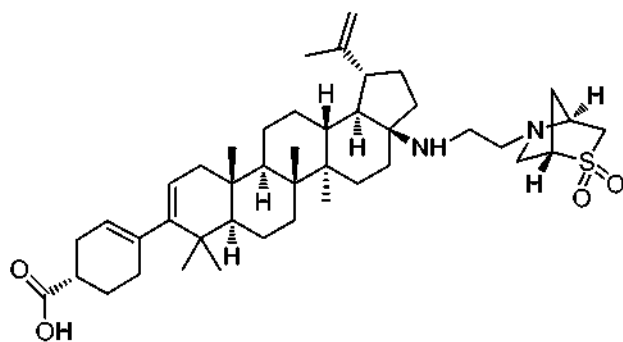
Otros compuestos preferentes, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen los siguientes:

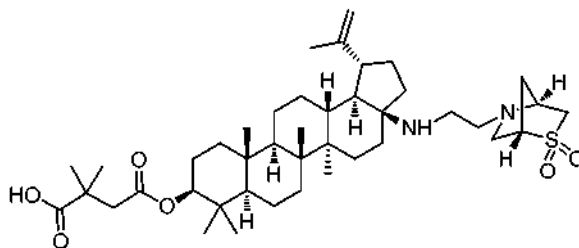












Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con la totalidad de las diversas realizaciones que se han descrito anteriormente, se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, inyección o técnicas de infusión intravenosa, intramuscular, intraesternal), mediante pulverización por inhalación, o por vía rectal, o mediante otro medio, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos disponibles para los expertos en la materia. También se pueden incluir uno o más adyuvantes.

De ese modo, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento, y una composición farmacéutica, para tratar infecciones virales tales como infección por VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un paciente con necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral 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 expresión "cantidad antiviral eficaz" significa la cantidad total de cada componente activo de cada composición y el procedimiento que es suficiente para mostrar un beneficio positivo para el paciente, es decir, inhibir, mejorar, o curar afecciones agudas caracterizadas por inhibición de la infección por VIH. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado solo, la expresión se refiere solo a ese ingrediente. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya sean administradas en combinación, en serie o simultáneamente. Los términos "trata", "tratar", "tratamiento", como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones, significan prevenir, mejorar o curar enfermedades asociadas a infección por VIH.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables por vía oral; así como pulverizaciones nasales, preparaciones inyectables estériles, por ejemplo, en forma de suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios. Se pueden usar vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en las composiciones farmacéuticas, y son los que se usan en la técnica de las preparaciones farmacéuticas.

Cuando se administran por vía oral en forma de una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas habitualmente en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para impartir masa, ácido alginico o alginato sódico como agente de suspensión, metilcelulosa como mejorador de la viscosidad, y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. En forma de comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, expansores, disgregantes, diluyentes, y lubricantes conocidos en la técnica.

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

Los compuestos que se exponen en el presente documento se puede administrar por vía oral a seres humanos en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, habitualmente durante un período prolongado, tal como días, semanas, meses, o incluso años. Un intervalo de dosificación preferente es aproximadamente de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por vía oral en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferente es aproximadamente de 1 a 20 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y duración de acción de ese componente, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y la terapia que experimenta el hospedador.

También se contemplan en el presente documento combinaciones de los compuestos de Fórmulas I, II, y/o III que se exponen en el presente documento, junto con uno o más de otros agentes útiles en el tratamiento de SIDA. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar de forma eficaz, ya sea en períodos de exposición previa y/o posterior, en combinación con cantidades eficaces de antivirales de SIDA,

inmunomoduladores, antiinfectivos, o vacunas, tales como los de la siguiente tabla no limitante:

ANTIVIRALES		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
097	Hoechst/Bayer	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no 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 RT)
Acemannan	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 dipivoxil AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	Infección por VIH ARC, PGL VIH positivo, SIDA
Interferón alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH en combinación con Retrovir
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Anticuerpo que neutraliza interferón alfa anómalo lábil al pH	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
AR177	Aronex Pharm	Infección por VIH, SIDA, ARC
Beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas a SIDA
BMS-234475 (CGP-61755)	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 Curdlan	AJI Pharma USA	Infección por VIH
Inmunoglobulina de citomegalovirus	MedImmune	Retinitis por CMV
Citovene	Syntex	Amenaza para la vista
Ganciclovir		CMV periférico retinitis por CMV
Darunavir	Tibotec- J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Sulfato de dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
ddC Didesoxicidina	Hoffman-La Roche	Infección por VIH, SIDA, ARC
ddl Didesoxiinosina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC; combinación con AZT/d4T
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Efavirenz (DMP 266, Sustiva®) (-)-6-Cloro-4-(S)-ciclopropiletinil-4(S)-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, STOCRINE	Bristol Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de RT)

(continuación)		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección por VIH
Etravirine	Tibotec/ J & J	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa)
Famciclovir	Smith Kline	herpes zoster, herpes simple
GS 840	Gilead	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa)
Hipericina	VIMRx Pharm.	Infección por VIH, SIDA, ARC
Interferón beta humano recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
Indinavir	Merck	Infección por VIH, SIDA, ARC, VIH positivo asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	Retinitis por CMV
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas a VIH
Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección por CMV
Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de RT)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
Secuencia de octapéptido de 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)
ProbucoI	Vyrex	Infección por VIH, SIDA
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	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 Dideshidrodesoxi-timidina	Bristol-Myers Squibb	Infección por VIH, SIDA, ARC
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
Valaciclovir	Glaxo Wellcome	VSH genital e infecciones por CMV

(continuación)		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Virazol Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	VIH positivo asintomático, LAS, ARC
VX-478	Vertex	Infección por VIH, SIDA, ARC
Zalcitabina	Hoffmann-LaRoche	Infección por VIH, SIDA, ARC, con AZT
Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi, en combinación con otras terapias
Tenofovir disoproxil, sal de fumarato (Viread®)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Emtriva® (Emtricitabina) (FTC)	Gilead	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Combivir®	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Succinato de abacavir (o Ziagen®)	GSK	Infección por VIH, SIDA, (inhibidor de transcriptasa inversa)
Reyataz® (o atazanavir)	Bristol-Myers Squibb	SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa
Fuzeon® (Enfuvirtida o T-20)	Roche / Trimeris	SIDA por infección por VIH, inhibidor de la fusión viral
Lexiva® (o Fosamprenavir calcio) Selzentry	GSK/Vertex	SIDA por infección por VIH, inhibidor de proteasa viral
Maraviroc; (UK 427857)	Pfizer	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Trizivir®	GSK	SIDA por infección por VIH, (combinación de tres fármacos)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
TAK-652	Takeda	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	SIDA por infección por VIH, (antagonista de CCR5, en desarrollo)
Inhibidor de integrasa MK-0518 Raltegravir	Merck	SIDA por infección por VIH
Truvada®	Gilead	Combinación de sal de fumarato de Tenofovir disoproxil (Viread®) y Emtriva® (Emtricitabina)
Inhibidor de integrasa GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead/Japan Tobacco	SIDA por infección por VIH en desarrollo
Combinación de fármacos triple Atripla®	Gilead/Bristol-Myers Squibb	Combinación de sal de fumarato de Tenofovir disoproxil (Viread®), Emtriva® (Emtricitabina), y Sustiva® (Efavirenz)
Festinavir® 4'-etnil-d4T	Oncolys BioPharma BMS	SIDA por infección por VIH en desarrollo

(continuación)		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
CMX-157 Conjugado lipídico de nucleótido tenofovir	Chimerix	SIDA por infección por VIH
GSK1349572 inhibidor de integrasa	GSK	SIDA por infección por VIH
INMUNOMODULADORES		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
Acemannan	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 células CD4+
Interferón gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
Factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos	Genetics Institute Sandoz	SIDA
Factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos	Hoechst-Roussel Immunex	SIDA
Factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
Inmunoestimulante de las partículas del núcleo del VIH	Rorer	VIH seropositivo
IL-2 Interleuquina-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2	Hoffman-LaRoche Immunex	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
IL-2 Interleuquina-2 (aldesluquina)	Chiron	SIDA, aumento en el recuento de células 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
Imutiol Ditio Carbamato de Dietilo	Merieux Institute	SIDA, ARC
Interferón alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT, SIDA
Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil-Tripéptido	Ciba-Geigy Corp.	Sarcoma de Kaposi
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Remune	Immune Response Corp.	Inmunoterapéutico
rCD4 CD4 humano soluble recombinante	Genentech	SIDA, ARC
Híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 humano soluble recombinante	Biogen	SIDA, ARC
Interferón Alfa 2a	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, en combinación con AZT

(continuación)

<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
SK&F106528	Smith Kline	Infección por VIH
T4 Soluble		
Timopentina	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	Infección por VIH
Factor de necrosis tumoral; TNF	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma
ANTIINFECTIVOS		
<i>Nombre del fármaco</i>	<i>Fabricante</i>	<i>Indicación</i>
Clindamicina con Primacuina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptocócica, candidiasis
Pastilla Nistatina Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Ornidil Eflornitina	Merrell Dow	PCP
Isetionato de Pentamidina (IM e IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamiento de PCP
Trimetoprim		Antibacteriano
Trimetoprim/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
Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	Sarcoma de Kaposi
Eritropoyetina humana recombinante	Ortho Pharm. Corp.	Anemia grave asociada a terapia con AZT
Hormona de crecimiento humana recombinante	Serono	Debilitamiento relacionado con SIDA, caquexia
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	Tratamiento de anorexia asociado a SIDA
Testosterona	Alza, Smith Kline	Debilitamiento relacionado con SIDA
Nutrición enteral total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	Diarrea y malabsorción relacionada con SIDA

Además, los compuestos de la divulgación que se exponen en el presente documento se pueden usar en combinación con inhibidores de la entrada del VIH. Algunos ejemplos de tales inhibidores de la entrada del VIH se discuten en DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pág. 243-246, 29 de octubre de 1999; y DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, n.º 5, mayo de 2000, pág. 183-194 e Inhibitors of the entry of HIV in host cells, Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461. Específicamente, los compuestos se pueden usar en combinación con inhibidores de la unión, inhibidores de la fusión, y antagonistas de receptores de quimioquinas dirigidos a cualquiera de los correceptores CCR5 o CXCR4. También se exponen inhibidores de la unión del VIH en los documentos de Patente US 7.354.924 y US 2005/0209246.

Se ha de entender que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente solicitud con antivirales de SIDA, inmunomoduladores, antiinfectivos, inhibidores de la entrada del VIH o vacunas no se limitan a la lista de la Tabla anterior sino que incluyen, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento del SIDA.

Las combinaciones preferentes son tratamientos simultáneos o alternantes con un compuesto de la presente

- divulgación y un inhibidor de la proteasa del VIH y/o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH. Un cuarto componente opcional en la combinación es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI. Un inhibidor preferente de la proteasa del VIH es Reyataz® (principio activo Atazanavir). Por lo general, se administra una dosis de 300 a 600 mg una vez al día. Esta se puede administrar conjuntamente con una dosis baja de Ritonavir (de 50 a 500 mg). Otro inhibidor preferente de la proteasa del VIH es Kaletra®. Otro inhibidor útil de la proteasa del VIH es indinavir, que es la sal de sulfato de etanolato de N-(2(R)-hidroxi-1-(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4-(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se sintetiza de acuerdo con el documento de Patente U.S. 5.413.999. Indinavir se administra generalmente con una dosificación de 800 mg tres veces al día. Otros inhibidores de proteasa preferentes son nelfinavir y ritonavir. Otro inhibidor de la proteasa del VIH preferente es saquinavir que se administra con una dosificación de 600 o 1200 mg tres veces al día. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH preferentes incluyen efavirenz. Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados en la limitación de la extensión y el grado de infección de VIH. Las combinaciones preferentes incluyen las 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) estavudina y 3TC y/o zidovudina; (4) sal de fumarato de tenofovir disoproxil y emtricitabina.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y los otros principios activos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, concurrente a, o posterior a la administración de otro u otros agentes.

QUÍMICA GENERAL (PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS)

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

Abreviaturas

Se pueden usar una o más de las siguientes abreviaturas, la mayoría de las cuales son abreviaturas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia, en la descripción de la divulgación y los ejemplos:

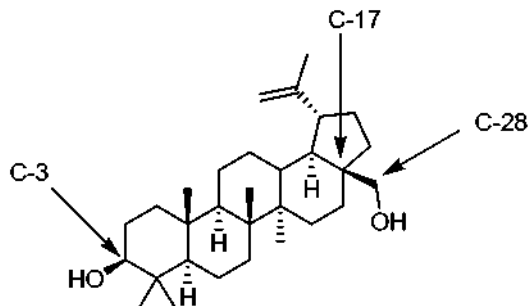
- Bz₂O = anhídrido benzoico
 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
 HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio metanaminio
 DCE = dicloroetano
 DCM = diclorometano
 CDI = carbonil diimidazol
 HPLC prep = cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa
 ta = temperatura ambiente
 DIPEA = diisopropiletilamina
 DMAP = 4-dimetilaminopiridina
 DMSO = dimetilsulfóxido
 THF = tetrahidrofurano
 KHMDS = bis(trimetilsilil)amida potásica
 min = minuto(s)
 h = hora(s)
 sat. = saturado
 TEA = trietilamina
 EtOAc = acetato de etilo
 TFA = ácido trifluoroacético
 PCC = clorocromato de piridinio
 TLC = cromatografía en capa fina
 Tf₂NPh = (trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida
 dioxano = 1,4-dioxano
 PG = grupo protector
 atm = atmósfera(s)
 mol = mol(es)
 mmol = milimol(es)
 mg = miligramo(s)
 µg = microgramo(s)
 µl = microlitro(s)
 mm = micrómetro(s)
 mm = milímetro(s)
 HOAc = ácido acético
 MeOH = metanol

DMF = *N,N*-dimetilformamida

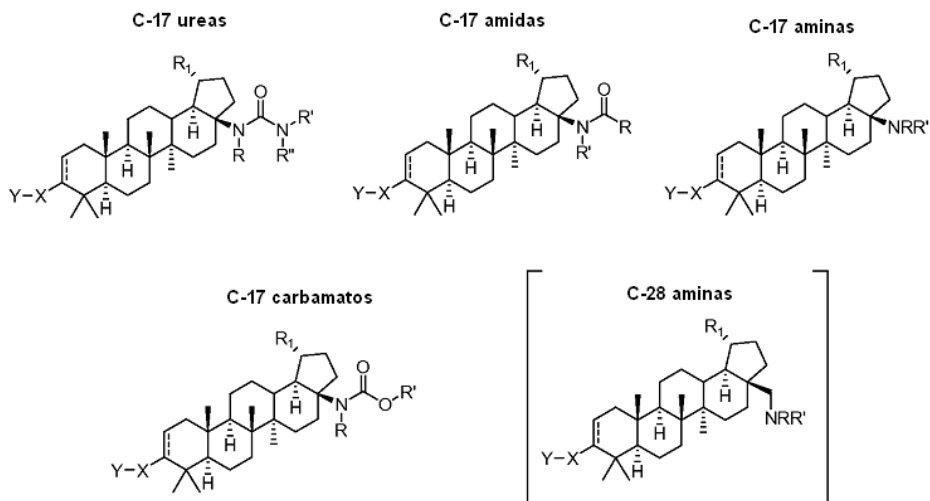
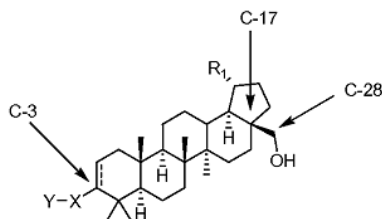
TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

TBDMSCl = cloruro de *terc*-butildimetilsililo

- 5 Los términos "C-3" y "C-28" se refieren a ciertas posiciones del núcleo de triterpeno según se numera de acuerdo con las reglas de la IUPAC (posiciones representadas a continuación con respecto a un triterpeno ilustrativo: betulina):



Se mantiene la misma numeración cuando se hace referencia a la serie de compuestos en los esquemas y las descripciones generales de los procedimientos.

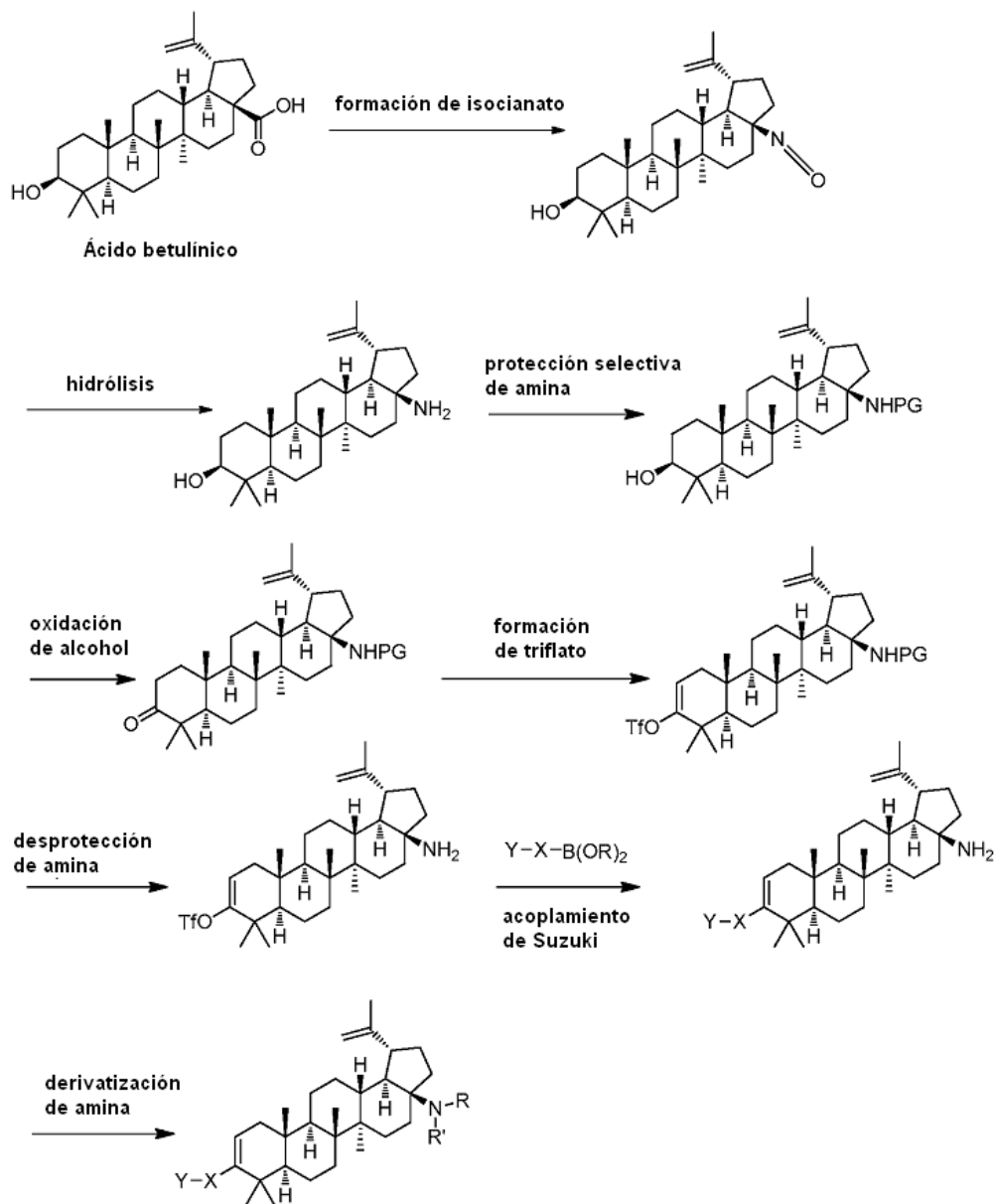


10

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

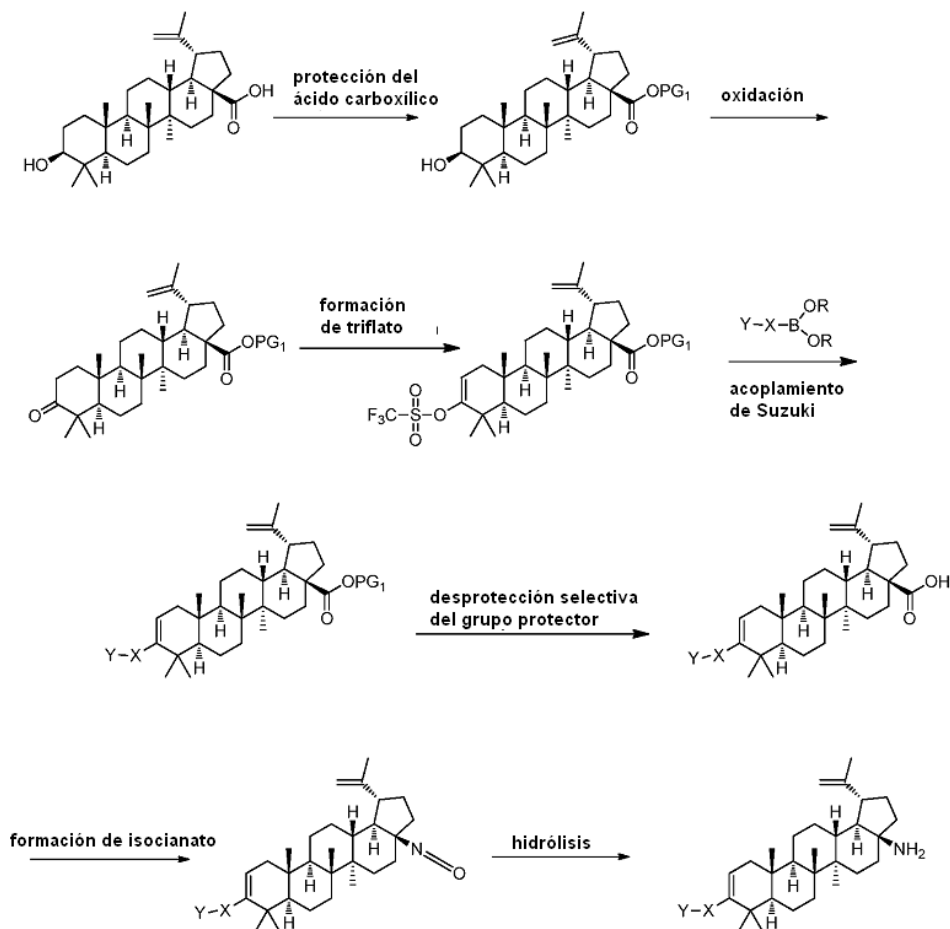
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de ácido betulínico disponible en el mercado (Aldrich, otros) mediante la química que se describe en los siguientes esquemas. Los compuestos de Fórmulas II y III se describen después de eso. Los esquemas generales de reacción se exponen como sigue a continuación:

Esquema 1



Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de ácido betulínico como se describe en el Esquema 1. La transposición de Curtis del ácido betulínico se puede realizar sin la protección del grupo C-3 hidroxilo para proporcionar el C-17 isocianato que tras hidrólisis ácida proporciona la C-17 amina. La C-17 amina se protege selectivamente con un grupo protector de amina (es decir, F-moc, Boc) para realizar a continuación la oxidación del grupo C-3 en una cetona en condiciones convencionales (es decir, PCC, reactivo de Dess-Martin, etc.). En el caso de las C-17 aminas protegidas con Boc, es posible obtenerla directamente a partir del isocianato, sin aislamiento de la C-17 amina, por interrupción de la transposición de Curtius con terc-butanol en lugar de agua. La conversión de la cetona en su triflato se puede realizar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. A continuación, el grupo protector del grupo amino se retira para producir la C-17 amina sin sustituir. La instalación del resto C-3 se consigue a través de acoplamiento de Suzuki del triflato con el correspondiente ácido o éster borónico como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, el acoplamiento del triflato con el correspondiente ácido borónico se puede realizar antes de la desprotección de la C-17 amina. Una vez desprotegido, el grupo C-17 amino se puede derivatizar a continuación además mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia tales como alquilación, aminación reductora, acilación, etc. Varios de estos procedimientos se describen en los siguientes Esquemas (Esquemas 3-7). En algunos casos, se necesita una etapa adicional para desmascarar cualquier grupo funcional que pueda estar funcionalizado con un grupo protector (es decir, cuando Y es COOH, siempre está enmascarado como el correspondiente éster COOR hasta esta última etapa).

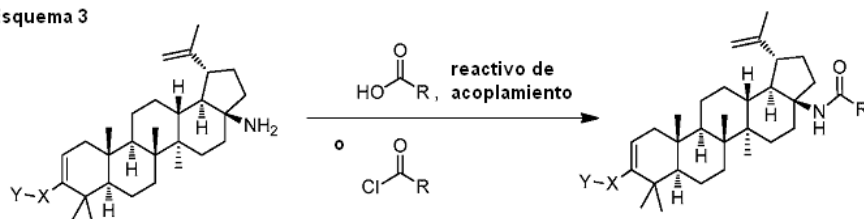
Esquema 2



Alternativamente, el compuesto intermedio clave C-17 amina primaria se puede preparar a partir de ácido betulínico como se describe en el Esquema 2. El ácido carboxílico presente en el ácido betulínico se protegió con un grupo protector adecuado. La oxidación convencional (es decir, PCC, Dess-Martin) del grupo C-3 hidroxilo produce la C-3 cetona que se convierte a continuación en el triflato usando condiciones conocidas por los expertos en la materia. El acoplamiento cruzado catalizado con paladio con un derivado de ácido borónico (también se puede usar el acoplamiento de Stille usando estannatos) proporcionó los correspondientes derivados de ácido betulínico modificados en C-3. A continuación se desprotegió selectivamente el C-28 éster carboxílico y se sometió a condiciones de transposición de Curtius para proporcionar la C-17 amina primaria. Esta reacción se puede realizar en una única etapa o en varias etapas a través del aislamiento del compuesto intermedio de isocianato, como se muestra en el Esquema 2.

La C-17 amina primaria se puede modificar además usando procedimientos convencionales, conocidos por los expertos en la materia. Se muestran algunos ejemplos en los siguientes esquemas.

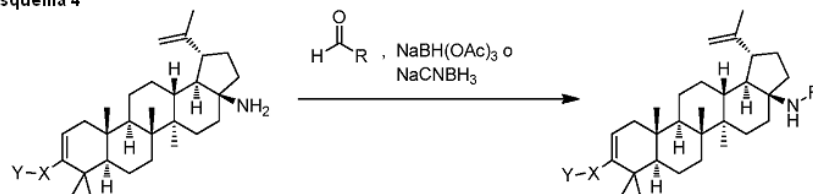
Esquema 3



Las C-17 amidas se pueden preparar por reacción de un ácido carboxílico con la C-17 amina primaria en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como HATU, DCC, y otros conocidos por los expertos en la materia, en presencia de una base tal como base de Hunig, TEA, etc., en el disolvente apropiado (DCM, THF, DMF, etc.). La hidrólisis del éster carboxílico proporciona el ácido benzoico. Alternativamente, algunas amidas se pueden preparar por tratamiento de la C-17 amina primaria con el correspondiente reactivo de cloruro de ácido carboxílico en lugar de un ácido. De forma análoga, se pueden preparar sulfonamidas y sulfonamidas a partir de la C-17 amina primaria

usando un cloruro de sulfónico como agente de sulfonación.

Esquema 4



La C-17 amina primaria se puede tratar con un aldehído en condiciones de aminación reductora (por ejemplo, NaBH(OAc)₃) en presencia de AcOH/NaOAc o Ti(OPr)₄ en un disolvente tal como THF, 1,4-dioxano, DCE o DCM) para proporcionar C-17 aminas secundarias.

Esquema 5



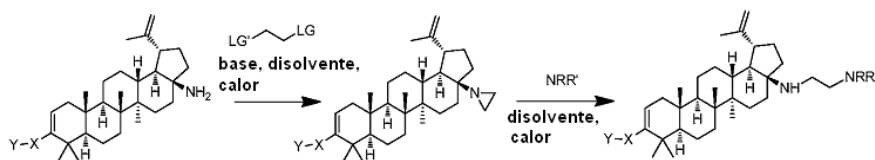
Algunas C-17 aminas se pueden preparar mediante alquilación de la C-17 amina primaria con un agente de alquilación (R-LG), donde LG es un grupo saliente tal como, pero no limitado a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato o triflato en presencia de una base. Puede ser necesario calentamiento en algunos casos. La hidrólisis del éster carboxílico proporciona el producto de ácido benzoico.

Esquema 6



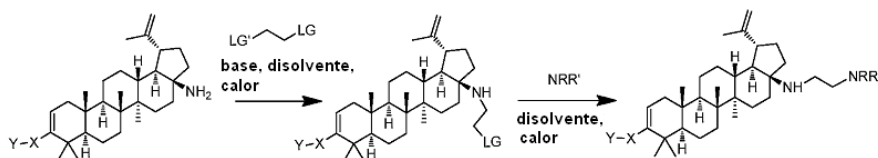
En algunos casos, prolongando los tiempos de reacción y calentando la mezcla de reacción, también se puede formar el producto dialquilado.

Esquema 7



Alternativamente, la C-17 amina se puede convertir en su aziridina a través de tratamiento con una base y etano 1,2-disustituido (donde los sustituyentes son grupos salientes tales como Br, Cl, I, TsO, etc.) con calentamiento. La posterior apertura de anillo de la aziridina con una amina proporciona la correspondiente C-17 amina sustituida.

Esquema 8

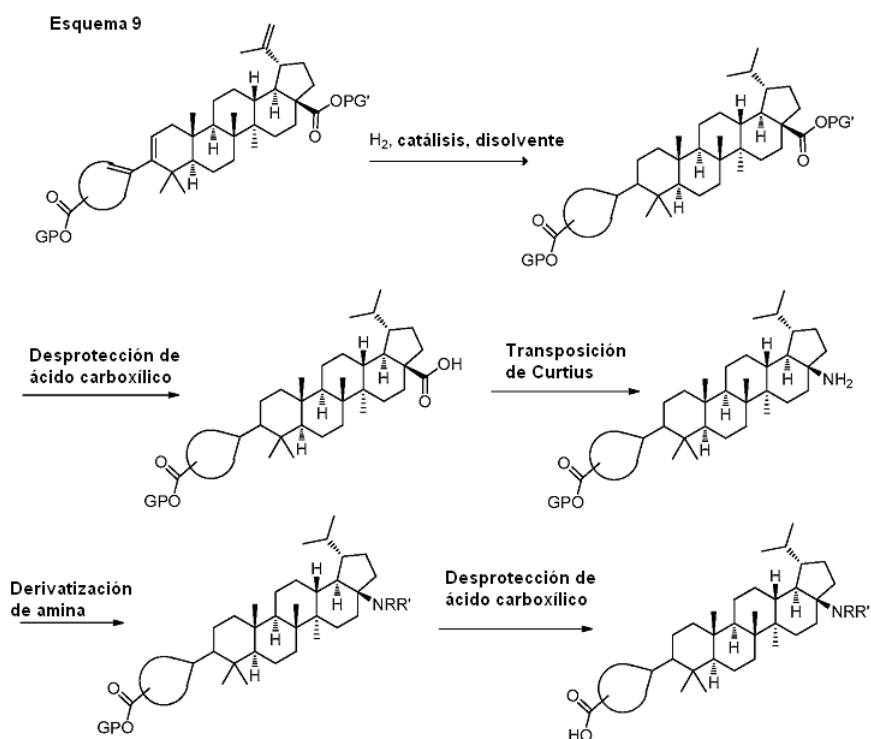


La C-17 amina también se puede monoalquilar con el etano 1,2-disustituido como se muestra en el Esquema 8. El grupo saliente remanente en la cadena lateral se puede desplazar con una amina para proporcionar la correspondiente C-17 amina-etil-amina.

- 5 Los sustituyentes R, R' y R'' pueden contener grupos funcionales (es decir, COOH, COOR, OH, NHR) que se pueden modificar adicionalmente mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. La modificación se puede realizar antes o después de que se realice la desprotección final del ácido carboxílico dependiendo de la naturaleza del grupo funcional.

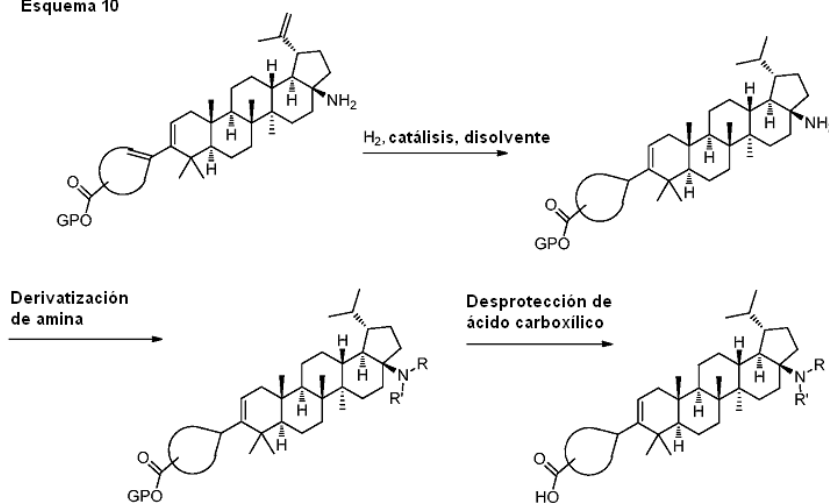
- 10 Alternativamente, la C-17 amina secundaria se puede modificar adicionalmente (es decir, alquilar, acilar, sulfonar, etc.) usando algunos de los procedimientos descritos anteriormente u otros procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar usando los procedimientos químicos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula I, con una etapa extra que consiste en la saturación de los dobles enlaces como se muestra en los esquemas 9 y 10.



- 15 Alternativamente, la hidrogenación de las olefinas se puede controlar para conservar la insaturación del anillo A como se muestra en el esquema 10.

Esquema 10



Los compuestos de fórmula III se pueden preparar de la misma forma que se ha descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y II usando ácido oleanoico o ursólico como materiales de partida en lugar de ácido betulínico.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran síntesis habituales de los compuestos de Fórmulas I, II y III que se han descrito en términos generales anteriormente. Estos ejemplos solo son ilustrativos y no se pretende que limiten la divulgación en modo alguno. Los reactivos y materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para el experto habitual en la materia.

10 Química

Procedimientos habituales y caracterización de ejemplos seleccionados:

A menos que se indique de otro modo, se usaron directamente los disolventes y reactivos según se obtuvieron de las fuentes comerciales, y las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre Gel de Sílice 60 (tamaño de partícula de 0,040-0,063; suministro de EM Science). Los espectros de RMN ^1H se registraron en un equipo Bruker DRX-500f a 500 MHz (o Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B o Varian Gemini 300 a 300 MHz según se indique). Los desplazamientos químicos se informaron en ppm en la escala δ con respecto a $\delta\text{TMS} = 0$. Se usaron las siguientes referencias internas 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), mezcla de DMSO o DMSO- d_6 - CDCl_3 (δ_{H} 2,50 y 8,25) (proporción 75 %:25 %), y DMSO- d_6 (δ_{H} 2,50). Se emplearon los acrónimos convencionales para describir los patrones de multiplicidad: s (singlete), s a (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), b (ancho), ap (aparente). La constante de acoplamiento (J) es en hercios. Todos los datos de cromatografía líquida (LC) se registraron en un cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS usando un detector SPD-10AV UV-Vis con los datos de espectrometría de masas (MS) usando una Plataforma Micromass para LC en modo electronebulización.

25 Procedimientos de LC/MS

Procedimiento 1

% de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 4 ml / min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = 95 % de agua, 5 % de metanol, acetato de amonio 10 mM
Disolvente B = 5 % de agua, 95 % de metanol, acetato de amonio 10 mM
Columna = Phenomenex Luna C18, 5 μm , 3,0 x 50 mm

Procedimiento 2

% de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM
Disolvente B = 5 % de agua, 95 % de acetonitrilo, acetato de amonio 10 mM

Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 3

% de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 1 ml / min

- 5 Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA
Columna = Phenomenex Luna C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 4

- 10 % de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 0,8 ml / min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo, 0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua, 90 % de acetonitrilo, 0,1 % de TFA
15 Columna = Phenomenex LUNA C18, 3 µm, 2,0 x 50 mm

Procedimiento 5

- % de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 1 ml / min
Longitud de onda = 220 nm
20 Disolvente A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA
Columna = Phenomenex LUNA C18, 3 µm, 2,0 x 30 mm

Procedimiento 6

- % de B inicial = 20, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 minutos, mantenido a un 100 % de B
25 Caudal = 0,8 ml / min
Longitud de onda = 220 nm
Disolvente A = 90 % de agua, 10 % de metanol, 0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua, 90 % de metanol, 0,1 % de TFA
Columna = Xbridge Fenilo, 2,5 µm, 2,1 x 50 mm

30 Procedimiento 7

- % de B inicial = 20, % de B final = 100 durante un gradiente de 2 min, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 1 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
35 Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Columna 1 = (1) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 30 mm 3 µm.

Procedimiento 8

- % de B inicial = 30, % de B final = 100 durante un gradiente de 4 min, mantenido a un 100 % de B
Caudal = .8 ml/min
40 Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Columna 2 = (2) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50 mm 3 µm

Procedimiento 9

- 45 % de B inicial = 40, % de B final = 100 durante un gradiente de 4 min, mantenido a un 100 % de B
Caudal = .8 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
50 Columna 2 = (2) PHENOMENEX-LUNA 2,0 x 50 mm 3 µm

Procedimientos de HPLC Preparativa

Procedimiento 1 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 20, % de B final = 100 durante un gradiente de 8 min, mantenido a un 100 % de B durante 10 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220

- 5 Disolvente A = 5 % de ACN: 95 % de agua: acetato de amonio 10 mM
Disolvente B = 95 % de ACN: 5 % de agua: acetato de amonio 10 mM
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Procedimiento 2 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 20 % de B a un 100 % de B durante 8 min mantenido a un 100 % de B durante 10 min
Caudal = 50 ml/min

- 10 Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de H₂O + 10 % de MeCN + 0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de H₂O + 90 % de MeCN + 0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 50 mm

Procedimiento 3 de HPLC Preparativa

- 15 % de B inicial = 20, % de B final = 100 durante un gradiente de 10 min, mantenido a un 100 % de B durante 15 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
20 Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Procedimiento 4 de HPLC Preparativa

- % de B inicial = 15, % de B final = 100 durante un gradiente de 10 min, mantenido a un 100 % de B durante 4 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220
25 Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Procedimiento 5 de HPLC Preparativa

- % de B inicial = 20, % de B final = 100 durante un gradiente de 15 min, mantenido a un 100 % de B durante 5 min
30 Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

- 35 Procedimiento 6 de HPLC Preparativa

- % de B inicial = 20, % de B final = 100 durante un gradiente de 15 min, mantenido a un 100 % de B durante 10 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 90 % de agua -10 % de acetonitrilo-0,1 % de TFA
40 Disolvente B = 10 % de agua -90 % de acetonitrilo-0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Procedimiento 7 de HPLC Preparativa

- % de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 15 min, mantenido a un 100 % de B durante 4 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220
45 Disolvente A = 90 % de agua -10 % de metanol-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de metanol-0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

Procedimiento 8 de HPLC Preparativa

- 50 % de B inicial = 25, % de B final = 100 durante un gradiente de 15 minutos, mantenido a un 100 % de B
Caudal = 40 ml/min
Longitud de onda = 220
Disolvente A = 10 % de MeCN - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA
Disolvente B = 90 % de MeCN - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA

Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5

Procedimiento 9 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 20, % de B final = 80 durante un gradiente de 20 minutos, mantenido a un 80 % de B
Caudal = 40 ml/min

- 5 Disolvente A = 10 % de ACN - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA
Disolvente B = 90 % de ACN - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5

Procedimiento 10 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 20, % de B final = 75 durante un gradiente de 25 minutos, mantenido a un 75 % de B
Caudal = 40 ml/min

- 10 Disolvente A = 10 % de ACN - 90 % de H₂O - 0,1 % de TFA
Disolvente B = 90 % de ACN - 10 % de H₂O - 0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire 30 x 100 mm S5

Procedimiento 11 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 10, % de B final = 100 durante un gradiente de 10 minutos, mantenido a un 100 % de B durante 5 min
Caudal = 25 ml/min

- 15 Disolvente A = 5 % de ACN - 95 % de H₂O - acetato de amonio 10 mM
Disolvente B = 95 % de ACN - 5 % de H₂O - acetato de amonio 10 mM
20 Columna = X-bridge OBD prep shield RP18 19 x 100 mm 5 µm

Procedimiento 12 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 10, % de B final = 100 durante un gradiente de 10 min de tiempo
Caudal = 40 ml/min
Longitud de onda = 220

- 25 Disolvente A = 10 % de acetonitrilo - 90 % de H₂O (0,1 % de TFA)
Disolvente B = 90 % de acetonitrilo - 10 % de H₂O (0,1 % de TFA)
Columna = WATERS-Sunfire 30 x 100 mm S5

Procedimiento 13 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 0, % de B final = 100 durante un gradiente de 15 min, mantenido a un 100 % de B durante 4 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220

- 30 Disolvente A = 90 % de agua -10 % de ACN-0,1 % de TFA
Disolvente B = 10 % de agua -90 % de ACN-0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150

Procedimiento 14 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 15, % de B final = 100 durante un gradiente de 10 min, mantenido a un 100 % de B durante 4 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220

- 40 Par de disolventes = agua - MeOH-bicarbonato de amonio
Disolvente A = 95 % de agua -5 % de MeOH-bicarbonato de amonio 10 mM
Disolvente B = 5 % de agua -95 % de MeOH-bicarbonato de amonio 10 mM
Columna = Xbridge Fenilo C18, 5 µm, 30 x 100 mm

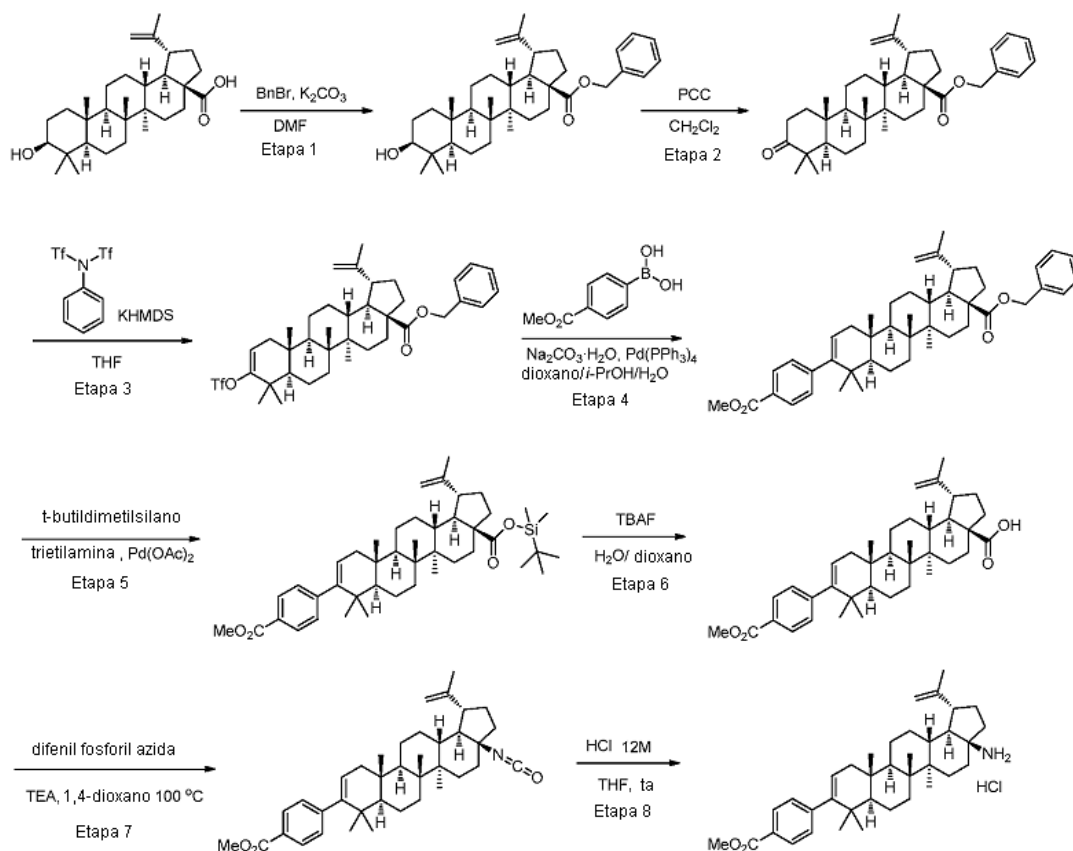
Procedimiento 15 de HPLC Preparativa

% de B inicial = 30, % de B final = 100 durante un gradiente de 12 min, mantenido a un 100 % de B durante 6 min
Caudal = 50 ml/min
Longitud de onda = 220

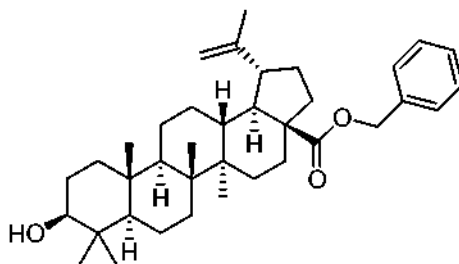
- 45 Disolvente A = 10 % de ACN: 90 % de agua : 0,1 % de TFA
Disolvente B = 90 % de ACN: 10 % de agua : 0,1 % de TFA
Columna = Waters Sunfire C18, 5 µm, 30 x 150 mm

50 Preparación de compuestos

Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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.

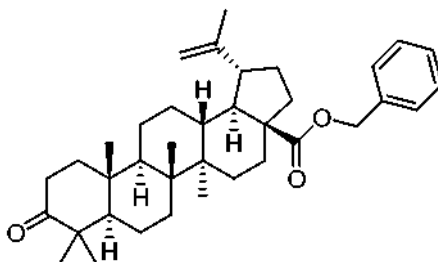


Etapa 1. Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo.



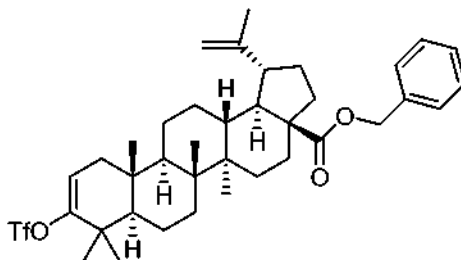
- 5 A una suspensión de ácido betulínico (12 g, 26,3 mmol) y carbonato potásico (7,26 g, 52,6 mmol) en DMF (150 ml) se añadió bromuro de bencilo (3,28 ml, 27,6 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3,5 h, y a continuación se enfrió a ta. Los sólidos comenzaron a precipitar tras refrigeración. La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

- Etapa 2. Preparación 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]criseno-3a-carboxilato de bencilo.
- 15



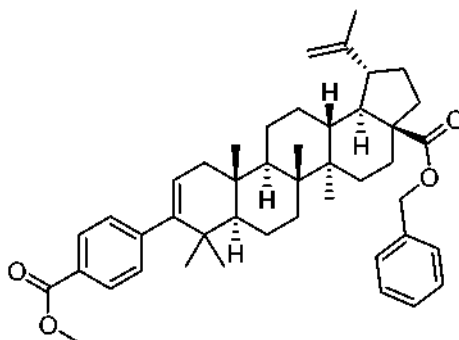
A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo (7,1 g, 12,98 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió PCC (4,20 g, 19,48 mmol). Después de agitar durante cinco minutos, la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

Etapa 3. Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-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]criseno-3a-carboxilato de bencilo.

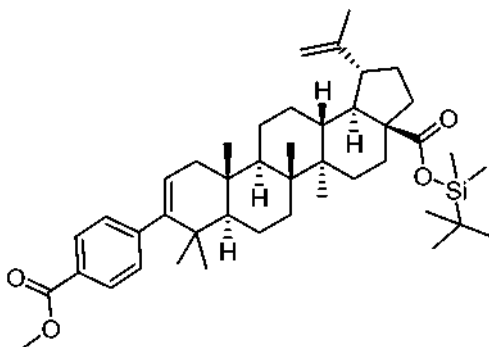


Una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo (29,0 g, 53,2 mmol) en THF (volumen: 200 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno) (213 ml, 106 mmol). La solución de color amarillo se agitó a -78 °C durante 25 minutos y se añadió mediante una cánula una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (20,92 g, 58,6 mmol) en THF (70 ml) y tolueno (30 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 3 h. TLC mostró que aún permanecía material de partida. Se añadió una cantidad adicional de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (1 g) y la mezcla se agitó a -78 °C. Después de 1 h de agitación, la mezcla se inactivó con agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄. El agente de secado se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-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]criseno-3a-carboxilato de bencilo (40,0 g, 111 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. *f_R* del producto del producto = 0,57, 5 % de EtOAc en hexanos, visualizado usando tinción de Hanessian. 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).

Etapa 4. Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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]criseno-3a-carboxilato de bencilo.



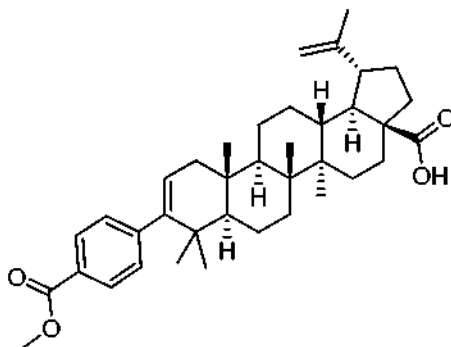
- 5 A un matraz de fondo redondo que contenía una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-9-(trifluorometilsulfonyloxi)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de bencilo (6,21 g, 9,18 mmol) en dioxano (25 ml) se añadieron 2-propanol (25 ml) y agua (15 ml) seguido de monohidrato de carbonato sódico (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 unió 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 solución salina saturada. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-20 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título, (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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]criseno-3a-carboxilato de bencilo (4,16 g, 68,4 % de rendimiento), en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,92 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 7,40 - 7,29 (m, 5 H), 7,19 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 5,28 (dd, *J* = 6,10, 1,83 Hz, 1 H), 5,19 - 5,07 (m, 2 H), 4,73 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,04 (td, *J* = 10,91, 4,73 Hz, 1 H), 2,20 - 2,32 (m, 2 H), 2,09 (dd, *J* = 17,24, 6,26 Hz, 1 H), 1,95 - 1,82 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H), 1,75 - 0,87 (m, 17 H), 0,82 (s, 3 H).
- 10
- 15
- 20 Etapa 5. Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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]criseno-3a-carboxilato de terc-butildimetilsililo.



- 25 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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]criseno-3a-carboxilato de bencilo (3,82 g, 5,76 mmol) en dicloroetano (100 ml) se 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 y 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 un 25 % de EtOAc en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida y se trató con 20 ml de ácido acético, 10 ml de THF y 3 ml de agua. Después de agitar durante 1 h los sólidos que se formaron se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,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]criseno-3a-carboxilato de terc-butildimetilsililo (3,62 g, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,94 (d, *J* = 8,28 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,28 Hz, 2 H), 5,30 (dd, *J* = 6,15, 1,63 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 3,92 (s, 4 H), 3,08 (td, *J* = 10,92, 4,27 Hz, 1 H), 2,35 - 2,22 (m, 2 H), 2,17 - 2,06 (m, 1 H), 2,02 - 1,84 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,01 (s, 6 H), 0,99 (s, 3 H), 0,98 (s, 9 H), 0,94 (s, 6 H),
- 30
- 35

1,78 - 0,90 (m, 16 H), 0,32 - 0,28 (m, 6 H).

Etapa 6. 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]criseno-3a-carboxílico.



5

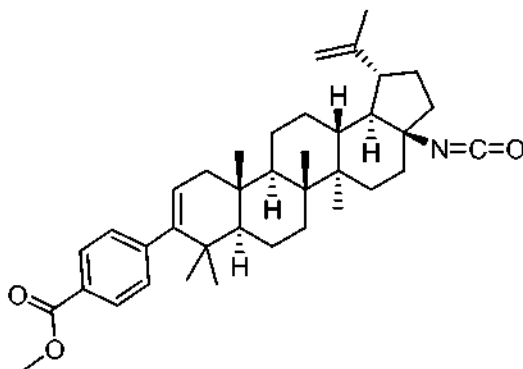
A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR, 13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octa-decahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxilato de terc-butildimetilsililo (3,12 g, 4,54 mmol) en dioxano (25 ml) se añadió TBAF (75 % en peso en agua) (2,375 g, 6,81 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h y a continuación 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 aproximadamente un volumen de 10 ml. A la mezcla concentrada parcialmente se 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-(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]criseno-3a-carboxílico (2,58 g, 99 % de rendimiento), se aisló en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 571,47 (M - H)⁻, 3,60 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,80 (s a, 1 H), 7,92 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 5,32 -5,26 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,07 - 2,99 (m, 1 H), 2,33 - 2,21 (m, 2 H), 2,10 (dd, J = 17,09, 6,10 Hz, 1 H), 2,06 - 1,94 (m, 2 H), 1,70 (s, 3 H), 1,01 (s a, 3 H), 1,00 (s a, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 0,91 (s, 6 H), 1,79 -0,89 (m, 17 H).

10

15

20

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



25

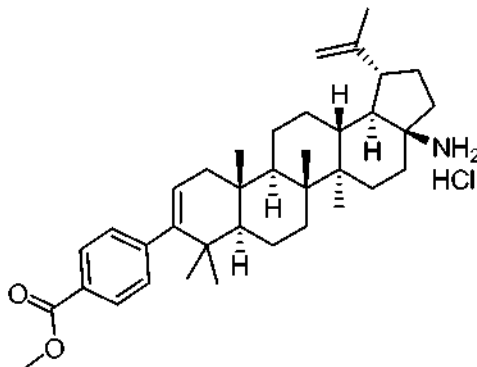
A una suspensión de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (10 g, 17,46 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió trietilamina (4,38 ml, 31,4 mmol) seguido de difenil fosforil azida (5,82 ml, 26,2 mmol). La suspensión de color blanco resultante se calentó a 100 °C. Después de 5 h, la reacción se dejó enfriar a ta y a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N (2 x 70 ml). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta una suspensión (aproximadamente 75 ml) que se almacenó en un refrigerador durante una noche. La suspensión se filtró y el producto sólido de color blanco se lavó con Et₂O. El filtrado líquido se concentró hasta una suspensión de color amarillo que se filtró y se lavó con Et₂O para dar más producto sólido de color blanco. Los dos lotes de sólido de color blanco se combinaron y se secaron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-9-il)benzoato de metilo.

30

35

(8,6 g, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8,0 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,2 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,3 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,8 (1 H, s), 4,7 (1 H, s), 3,9 (3 H, s), 2,6 (1 H, td, $J = 10,8, 5,8$ Hz), 2,1 - 2,2 (2 H, m), 1,8 - 2,0 (4 H, m), 1,7 - 1,8 (1 H, m), 1,7 (3 H, s), 1,5 - 1,7 (5 H, m), 1,4 - 1,5 (5 H, m), 1,3 - 1,4 (2 H, m), 1,2 - 1,3 (2 H, m), 1,1 (3 H, s), 1,1 - 1,1 (1 H, m), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s a), 1,0 (3 H, s a). RMN ^{13}C (*CLOROFORMO-d*) δ ppm 14,2, 15,4, 16,2, 19,2, 19,5, 20,8, 21,0, 24,7, 27,4, 29,0, 29,2, 33,3, 36,0, 37,2, 39,0, 39,0, 40,3, 41,5, 41,8, 47,8, 49,0, 49,2, 51,7, 52,6, 66,8, 71,3, 110,2, 121,3, 123,7, 127,6, 128,2, 129,8, 146,0, 148,4, 148,6, 166,9.

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

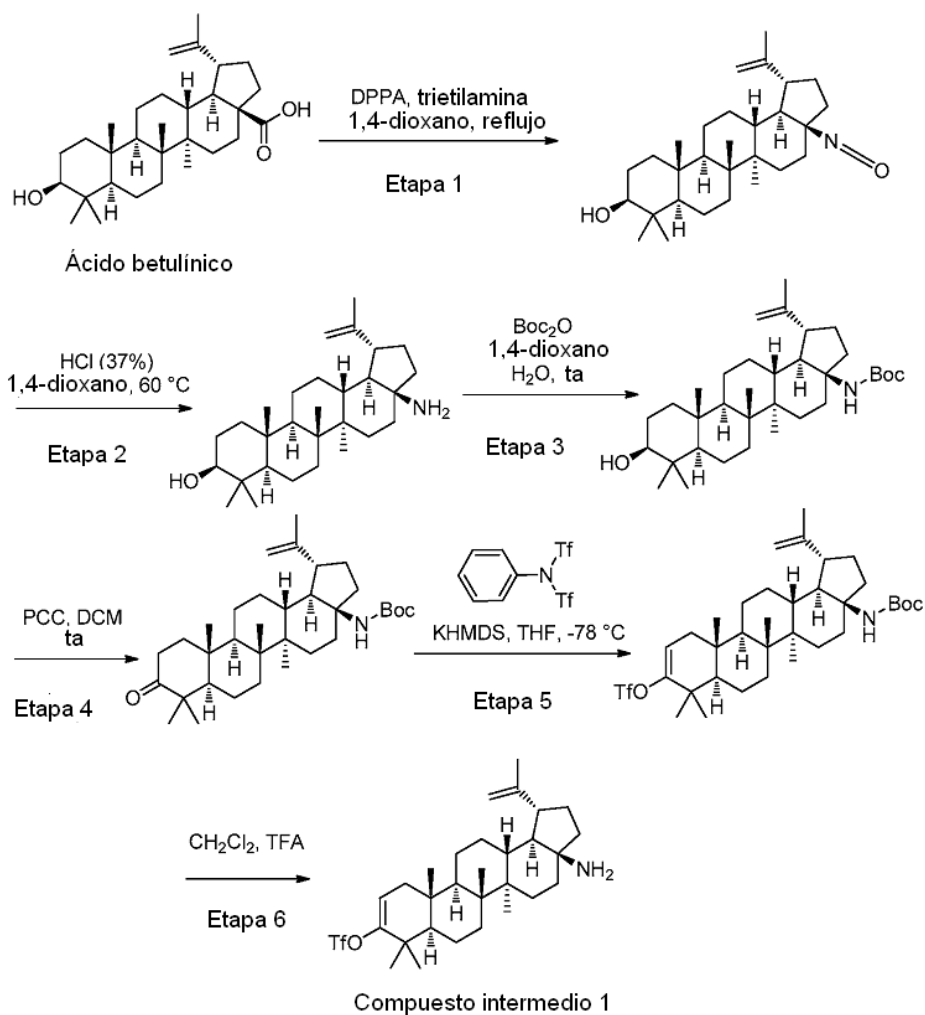


A una solución turbia de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (5,47 g, 9,60 mmol) en THF (100 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (19,83 ml, 240 mmol). La mezcla homogénea resultante se mantuvo en agitación a ta. Después de 72 h, mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, HCl (4,98 g, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 544,5 ($M + H$) $^+$, 3,26 min (procedimiento 2). RMN ^1H (500 MHz, *CDCl₃:MeOD* 1:1) δ ppm 7,9 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,3 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,2 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,1 (1 H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,3 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,8 (1 H, s), 4,7 (1 H, s a), 3,9 (2 H, s), 3,6 (2 H, dt, $J = 15,6, 6,6$ Hz), 3,3 (1 H, dt, $J = 3,1, 1,6$ Hz), (1 H, td, $J = 11,0, 6,1$ Hz), 2,1 (1 H, dd, $J = 17,1, 6,4$ Hz), 2,0 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 1,9 - 2,0 (1 H, m), 1,8 - 1,9 (2 H, m), 1,6 - 1,7 (3 H, m), 1,6 - 1,7 (3 H, m), 1,5 - 1,6 (3 H, m), 1,5 - 1,5 (2 H, m), 1,4 (1 H, s a), 1,3 - 1,4 (1 H, m), 1,2 - 1,3 (1 H, m), 1,1 - 1,2 (2 H, m), 1,1 - 1,1 (1 H, m), 1,0 (3 H, s), 1,0 (3 H, s), 0,9 (3 H, s), 0,9 (3 H, s).

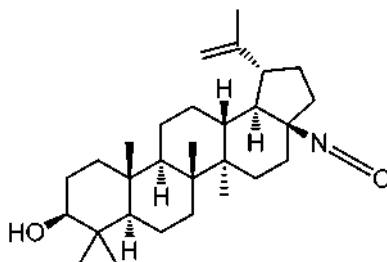
El intermedio clave 1 se preparó mediante los siguientes procedimientos:

Procedimiento 1: Compuesto intermedio 1

Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



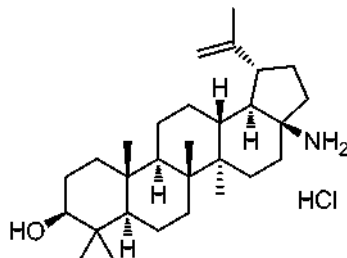
Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-yl)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol



- 5 A una suspensión de ácido betulínico (10 g, 21,90 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadieron trietilamina (9,16 ml, 65,7 mmol) y fosforazidato de difenilo (7,08 ml, 32,8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. Después del calentamiento, se disolvieron todos los sólidos. Después de calentar la mezcla durante 26 h, la mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-15 % de EtOAc en hexanos y una columna de gel de sílice Thomson de 240 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. Un segundo lote de producto menos puro se concentró y se purificó nuevamente usando una columna Thomson de 240 g y el mismo gradiente. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron con el primer lote para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,76 g, 17,10 mmol, 78 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, *cloroformo-d*) δ = 4,75 (s, 1H), 4,67 - 4,62 (m, 1H), 3,20 (dt, *J* = 11,3, 5,6 Hz, 1H), 2,55 (td, *J* = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,92 - 1,76

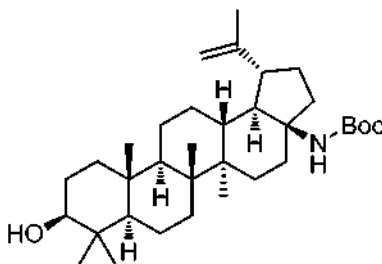
(m, 4H), 1,69 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 1,74 -0,66 (m, 20H).

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

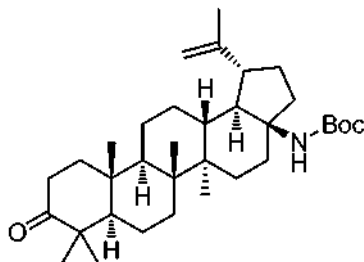


- 5 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (7,76 g, 17,10 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió HCl (37 %) (21,07 ml, 257 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15 h, a continuación se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y metanol y se concentró dos veces más para dar (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol, HCl (7,75 g, 16,7 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapla 3: Preparación 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)carbamato de terc-butilo



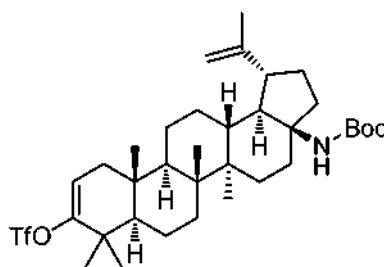
- 15 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol, HCl (7,75 g, 16,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadieron agua (25 ml), bicarbonato sódico (4,21 g, 50,2 mmol) y anhídrido de Boc (5,82 ml, 25,08 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y a continuación la mezcla se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ((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)carbamato de terc-butilo en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, *cloroformo-d*) δ = 4,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,64 - 4,62 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,63 - 2,35 (m, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,79 (s, 3H), 1,77 - 0,68 (m, 22H).
- 20
- 25 Etapla 4: Preparación 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)carbamato de terc-butilo



A una solución del ((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)carbamato de terc-butilo resultante en diclorometano (100 ml) se

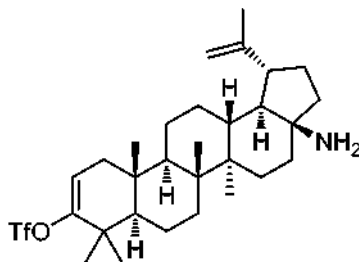
añadió clorocromato de piridinio (4,69 g, 21,74 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 h y a continuación se añadió una cantidad adicional de 1,0 g de PCC y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y Celite que se lavó con una solución de acetato de etilo al 25 % en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ((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)carbamato de terc-butilo en forma de una espuma de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 4,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,34 (s a, 1H), 2,65 - 2,34 (m, 5H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,76 - 0,93 (m, 18H).

Etapa 5: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



Una solución del ((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)carbamato de terc-butilo resultante en THF (100 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,91 M en THF) (40,4 ml, 36,8 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C y a continuación se añadió a través de una cánula una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (7,47 g, 20,90 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h, a continuación se interrumpió con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de DCM y metanol y los sólidos de color amarillo que se formaron se retiraron por filtración. El filtrado se concentró de nuevo y se trató con metanol y los sólidos que se formaron se retiraron de nuevo por filtración. El filtrado se concentró y se adsorbió en gel de sílice y a continuación se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice Thomson de 240 g. Las fracciones que contenían el producto desprotegido se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de productos. Esta mezcla se purificó nuevamente por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-10 % de EtOAc en hexanos y una columna de gel de sílice Thomson de 240 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (1,31 g, 1,99 mmol, 11,9 % en 3 etapas). RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,57 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,32 (s a, 1H), 2,64 - 2,31 (m, 3H), 2,16 (dd, J = 17,0, 6,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,82 - 0,86 (m, 18H).

Etapa 6: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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

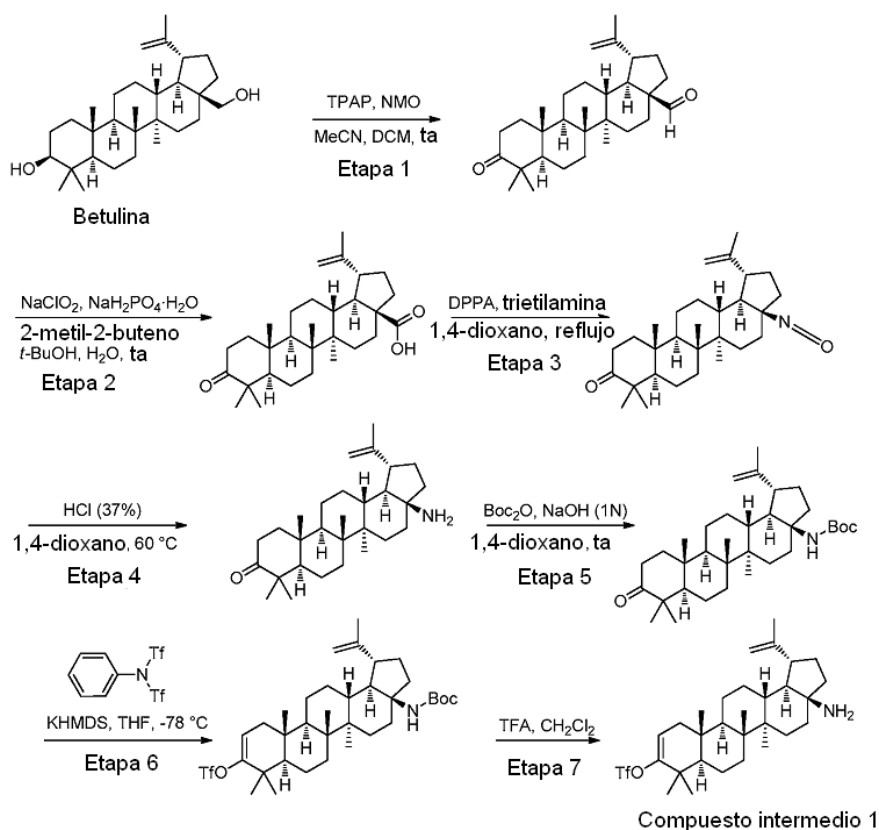


A una solución de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (0,2 g, 0,304 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x

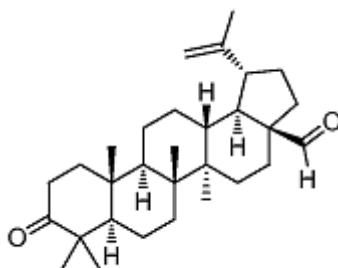
20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se adsorbió en gel de sílice y se purificó usando un gradiente de 12-100 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice Thomson de 12 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (0,109 g, 0,195 mmol, 64,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, *cloroformo-d*) δ = 5,57 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,63 - 4,60 (m, 1H), 2,54 (td, J = 10,9, 5,3 Hz, 1H), 2,17 (dd, J = 17,1, 6,9 Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,82 -0,91 (m, 20H).

Procedimiento 2: Compuesto intermedio 1

Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



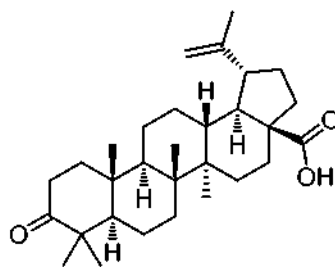
Etapa 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-carbaldehído



A una suspensión de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(hidroximetil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol (20 g, 45,2 mmol) en acetonitrilo (200 ml) y DCM (300 ml) se añadieron tamices moleculares de 4 Å (5 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a ta. A la mezcla se añadieron a

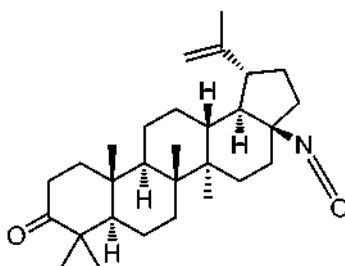
continuación NMO (15,88 g, 136 mmol) y TPAP (0,794 g, 2,259 mmol). La mezcla de color verde oscuro se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron cantidades adicionales de NMO (2,0 g) y TPAP (0,08 g) y la mezcla se agitó a ta durante 7 h. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y Celite que se lavó con diclorometano y a continuación con EtOAc al 25 % en hexanos. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó usando una columna de gel de sílice Thomson de 240 g y un gradiente de 15-20 % de acetato de etilo en hexanos. El producto del título se aisló en forma de una espuma de color blanco (17,6 g, 40,1 mmol, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 9,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 2,89 (td, J = 11,2, 5,8 Hz, 1H), 2,56 - 2,36 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,83 - 0,87 (m, 18H).

- 10 Etapa 2: Preparación de ácido (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]criseno-3a-carboxílico



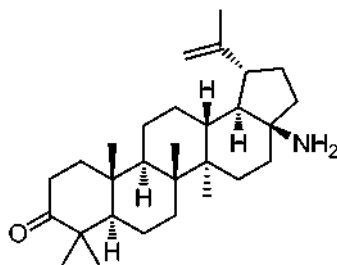
- 15 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carbaldehído (17,6 g, 36,1 mmol) en t-BuOH (100 ml) se añadió 2-metil-2-buteno (40 ml, 476 mmol). Se añadió gota a gota una solución de clorito sódico (15 g, 133 mmol) y monohidrato de fosfato sódico monobásico (25 g, 181 mmol) en agua (200 ml) durante 1,25 h y la mezcla se agitó a ta durante un periodo adicional de 45 minutos. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida.
- 20 El residuo se purificó por usando una columna de gel de sílice Thomson de 300 g y un gradiente de 10-50 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (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]criseno-3a-carboxílico en forma de una espuma de color blanco (16,4 g, 36,1 mmol, 100 %). LCMS: m/e 453,2 (M - H)⁺; 2,61 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 10,02 (s, 1H), 4,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,61 (m, 1H), 3,02 (td, J = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 2,55 - 2,36 (m, 3H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,08 - 1,86 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,82 - 0,90 (m, 15H).

Etapa 3: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona



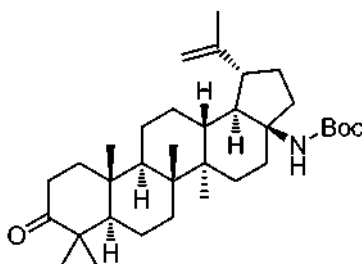
- 30 A una solución de ácido (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]criseno-3a-carboxílico (16,41 g, 36,1 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadieron trietilamina (15,09 ml, 108 mmol) y fosforazidato de difenilo (11,67 ml, 54,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18,5 h, a continuación se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en dos porciones y se purificó usando un gradiente de 0-15 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice Thomson de 240 g para purificar cada porción. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (10,3 g, 22,80 mmol, 63,2 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 4,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,63 (m, 1H), 2,60 - 2,36 (m, 4H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 6H), 2,01 - 0,71 (m, 20H).

Etapa 4: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona, HCl



- 5 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (10,3 g, 22,80 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió HCl (37 %) (28,1 ml, 342 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 15,5 h, a continuación se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 20-60 % de acetato de etilo en hexanos con un 0,1 % de trietilamina añadido a la mezcla. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (1R,3aS,5aR, 5bR, 7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona, HCl (5,4 g, 11,68 mmol, 51,2 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. LCMS: m/e 426,5 (M + H)⁺, 1,59 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 2,58-2,37 (m, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,69 (d, J = 0,5 Hz, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,79 - 0,91 (m, 20H).
- 15

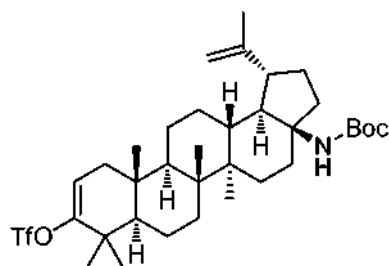
Etapa 5: Preparación de ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-9-oxo-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3 a-il)carbamato de terc-butilo



- 20 A una solución de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona (5,25 g, 12,33 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (24,67 ml, 24,67 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (3,15 ml, 13,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h y a continuación se añadieron 30 ml de metanol, 50 ml de diclorometano y 20 ml de agua para ayudar a solubilizar la mezcla. Después de agitar durante 1,5 h a ta, la reacción no se había completado, de modo que se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió de nuevo dicarbonato de di-terc-butilo (0,3 g) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Dado que aún estaban presentes trazas del material de partida, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1 g) a la mezcla y la agitación se continuó durante 6 h hasta un momento en que TLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) a continuación se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando un gradiente de 0-10 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice de 240 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ((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)carbamato de terc-butilo (5,85 g, 11,13 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ = 4,72 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,33 (s a, 1H), 2,64 - 2,32 (m, 5H), 2,06 - 1,84 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 1,74 - 0,86 (m, 18H).
- 25
- 30
- 35

Etapa 6: Preparación de trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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

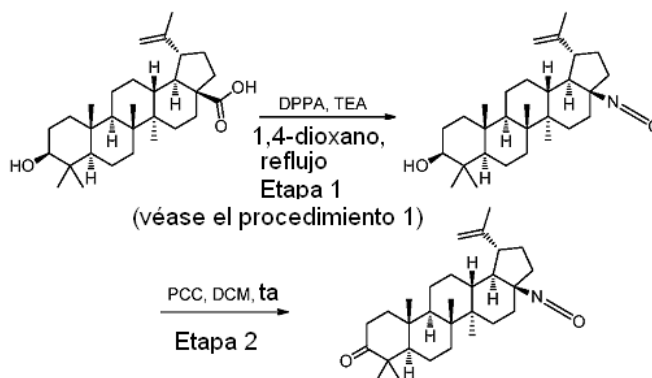
40



Un matraz que contenía una solución 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)carbamato de terc-butilo (1,2 g, 2,282 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonyl metanosulfonamida (1,019 g, 2,85 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió KHMDS (0,91 M en THF) (5,52 ml, 5,02 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió a continuación con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó usando un gradiente de 0-12 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice Thomson de 80 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR, 7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((terc-butoxicarbonil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (0,9 g, 1,368 mmol, 59,9 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 5,57 (dd, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 2,64 - 2,31 (m, 3H), 2,16 (dd, J = 17,0, 6,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,82 - 0,86 (m, 18H).

Etapla 7: el mismo procedimiento experimental descrito para la Etapa 6 del procedimiento 1 anterior.

Alternativamente, el compuesto intermedio (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9(5bH)-ona se puede preparar a partir de ácido betulínico siguiendo el esquema que se muestra a continuación:



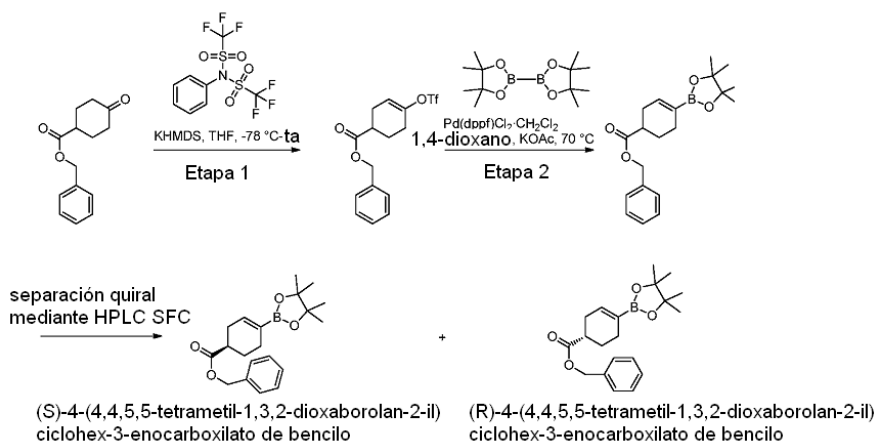
Etapla 1: Preparación de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol.

El compuesto del título se preparó usando las mismas condiciones descritas anteriormente en la Etapa 1, procedimiento 1 usando ácido betulínico como material de partida.

Etapla 2: A una solución de 24 g de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-isocianato-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol en bruto en diclorometano (200 ml) se añadió PCC (11,80 g, 54,8 mmol) en tres porciones durante 45 minutos. La mezcla se agitó a ta durante 4 h, a continuación se añadió una cantidad adicional de 1 g de PCC y la mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y Celite y el lecho se lavó con una solución 1:1 de acetato de etilo: hexanos. El filtrado se concentró hasta presión reducida para dar el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ = 4,76 - 4,74 (m, 1H), 4,65 - 4,63 (m, 1H), 2,62 - 2,36 (m, 3H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 6H), 1,95 - 0,91 (m, 21H).

Preparación y purificación de (R)- y (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de

bencilo



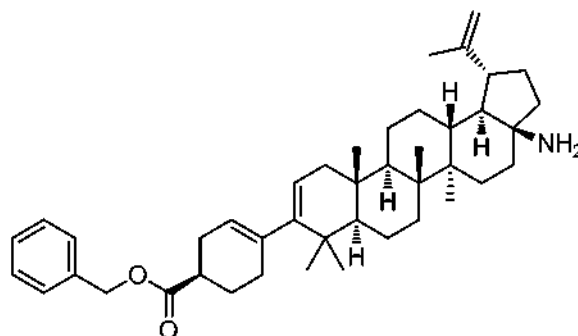
Etapa 1. Preparación 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

Un matraz de fondo redondo que contenía 4-oxociclohexanocarboxilato de bencilo (6,0 g, 25,8 mmol) (véase Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5107-5110, para la preparación) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (10,15 g, 28,4 mmol) se evacuó y se llenó nuevamente con nitrógeno tres veces. La mezcla se diluyó con THF (100 ml) y se enfrió a -78 °C. A la mezcla se añadió KHMDs (0,5 M en tolueno) (64,6 ml, 32,3 mmol) lentamente durante 20 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a continuación el baño de hielo se retiró y se agitó durante 1,5 h a ta. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en bruto en forma de un aceite de color rojo claro. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,42 - 7,29 (m, 5H), 5,79 - 5,76 (m, 1H), 5,18 - 5,13 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,52 - 2,34 (m, 4H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H).

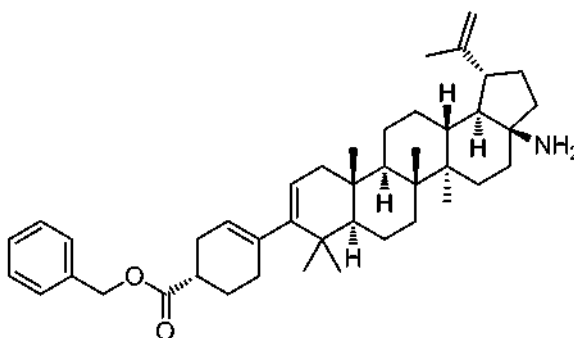
Etapa 2. Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo

A un matraz que contenía el 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en bruto (9,40 g, 25,8 mmol) se añadieron bis(pinacolato)diboro (6,88 g, 27,1 mmol), acetato potásico (6,33 g, 64,5 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaldio (II) (0,637 g, 0,774 mmol). La mezcla se evacuó y se llenó con nitrógeno 3 veces, a continuación se diluyó con 1,4-dioxano (100 ml) y se calentó a 70 °C durante 21,5 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice de 300 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 4,26 g del producto en forma de un aceite transparente e incoloro. La muestra se dividió y una porción (1,0 g) se purificó una segunda vez por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 0-7 % de acetona en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar 0,7 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en forma de un aceite transparente e incoloro. Una segunda porción (2,9 g), se purificó por SFC quiral (procedimiento 2 de SFC quiral) para dar los dos enantiómeros separados: enantiómero 1: (R)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo: 0,883 g ; y enantiómero 2: (S)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo: 0,932 g. RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,42 - 7,32 (m, 5H), 6,59 - 6,55 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,03 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,28 (s, 12H).

Preparación de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo



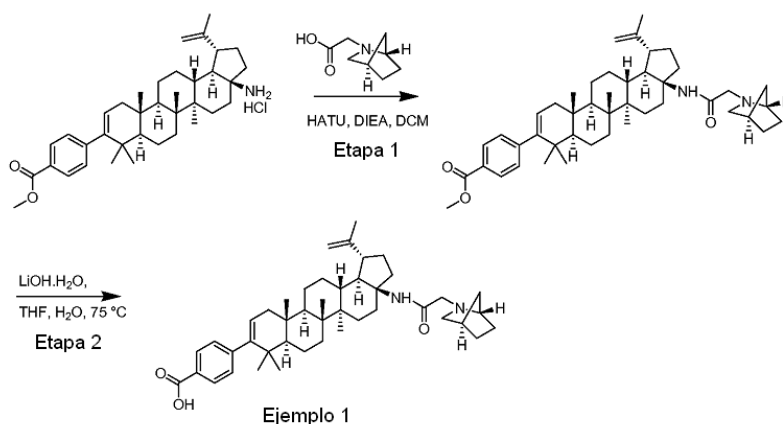
- A un vial que contenía trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo (0,65 g, 1,165 mmol) se añadieron ácido fosfórico, sal potásica (0,742 g, 3,50 mmol), (R)-4-
 5 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,8 g, 2,338 mmol) (enantiómero 1 preparado anteriormente), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-phos) (0,072 g, 0,175 mmol) y acetato de paladio (II) (0,026 g, 0,117 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, y a continuación el vial se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C. Después de
 10 6 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml) y solución salina saturada (20 ml), y se extrajo con diclorometano (5 x 40 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-60 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice de 40 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,
 15 12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,488 g, 0,782 mmol, 67,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: m/e 624,65 (M + H)⁺, 2,18 min (procedimiento 1). RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-d) δ = 7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,35 (s a, 1H), 5,18 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,25 - 1,94 (m, 5H), 1,70 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 1,80 - 0,83 (m, 23H).
- 20 Preparación de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo



- A un vial que contenía trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (0,05 g, 0,090 mmol) se añadieron ácido fosfórico, sal potásica (0,057 g, 0,269 mmol), (S)-4-
 25 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,062 g, 0,181 mmol) (enantiómero 2 preparado anteriormente), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-phos) (5,52 mg, 0,013 mmol) y acetato de paladio (II) (2,013 mg, 8,96 μmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, y a continuación se cerró herméticamente y se calentó a 75 °C. Después de 6 h de
 30 calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con diclorometano, y se secó con sulfato sódico. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-60 % de acetato de etilo en y una columna de gel de sílice de 12 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (S)-4-
 35 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (0,042 g, 0,067 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz,

cloroformo-d) δ = 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,37 (s, 1H), 5,21 - 5,17 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,98 (s, 6H), 0,91 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 1,82 - 0,83 (m, 23H).

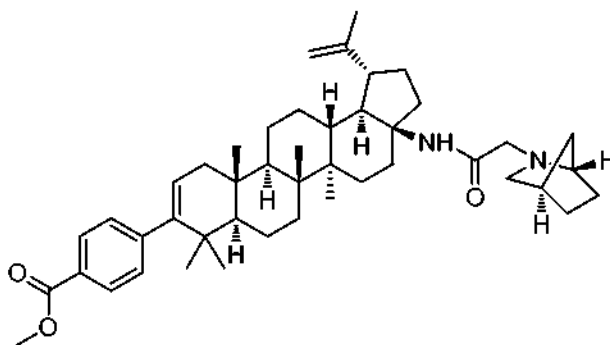
Ejemplo 1



Ejemplo 1

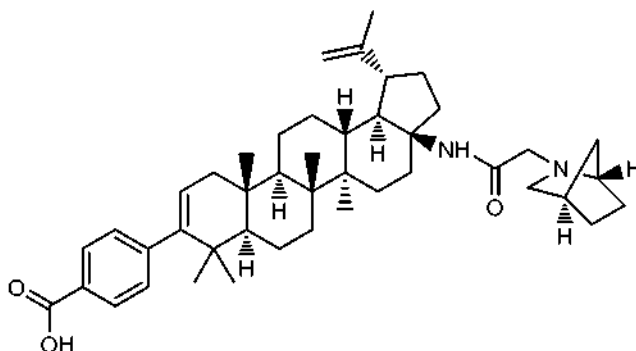
5

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-yl)benzoato de metilo



- 10 A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-yl)benzoato de metilo, HCl (100 mg, 0,172 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,689 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron ácido 2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acético (40,1 mg, 0,258 mmol) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5- β]piridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (111 mg, 0,293 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta
- 15 durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en una mezcla de THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC en fase inversa usando las condiciones 7 de HPLC y se secó al vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-yl)benzoato de metilo, TFA (80,6 mg, 58,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color
- 20 blanco. LCMS: m/e 681,7 (M + H)⁺, 3,65 min (procedimiento 2).

Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-yl)benzoico.

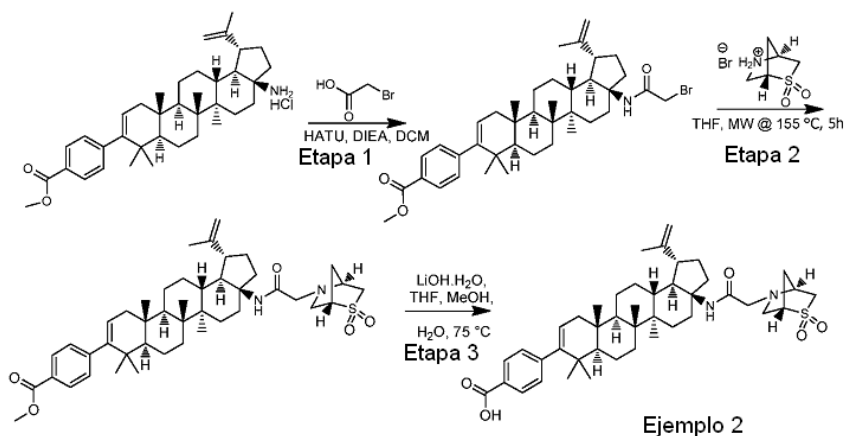


Ejemplo 1

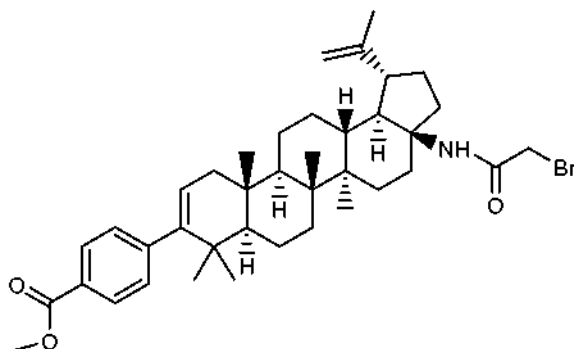
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (69,6 mg, 0,102 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 0,753 molar de LiOH·H₂O (17,16 mg, 0,409 mmol) en H₂O. La reacción se calentó a 75 °C durante 6,5 h. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo en bruto se disolvió en una mezcla de THF (1,0 ml) y MeOH (0,5 ml), se filtró y se purificó usando el procedimiento 2 de HPLC y se secó al vacío para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, TFA (51,3 mg, 61,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 667,6 (M + H)⁺, 2,68 min (procedimiento 2). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃:MeOD 1:1) δ = 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,76 (s a, 1 H), 4,65 (s a, 1 H), 4,00 - 3,84 (m, 2 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 2,98 (t, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,76 (s a, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 2 H), 2,36 (dd, J = 7,8, 12,1 Hz, 1 H), 2,13 (dd, J = 6,4, 17,1 Hz, 1 H), 2,06 - 1,95 (m, 2 H), 1,94 - 1,83 (m, 4 H), 1,78 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 1,74 (s a, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,70 - 1,65 (m, 1 H), 1,59 - 1,31 (m, 12 H), 1,26 (s a, 1 H), 1,19 - 1,12 (m, 1 H), 1,10 (s, 3 H), 1,09 (s a, 1 H), 1,03 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s a, 3 H), 0,94 (s a, 3 H).

Ejemplo 2

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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.

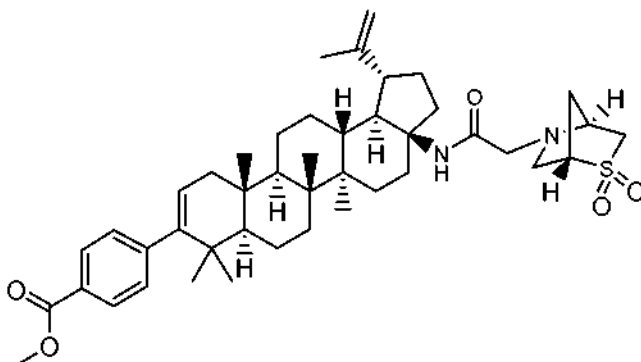


Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-bromoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, HCl (403 mg, 0,694 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,484 ml, 2,78 mmol), ácido bromoacético (106 mg, 0,764 mmol) y hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5- β]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (317 mg, 0,833 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. A continuación, la reacción se concentró y el residuo en bruto se disolvió en THF (3,0 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 2 de HPLC para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-bromoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (148,9 mg, 32,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: *m/e* 664,6 (*M* + *H*)⁺, 2,41 min (procedimiento 3).

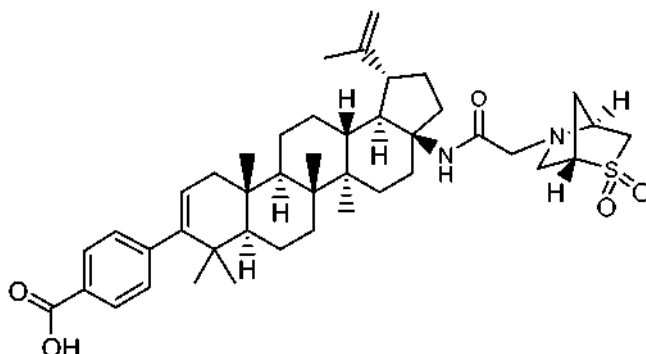
Etapa 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-bromoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (95 mg, 0,143 mmol) en THF (2 ml) en un tubo de reacción de microondas se añadió *N,N*-di-isopropiletilamina (0,125 ml, 0,715 mmol) seguido de 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, bromhidrato (98 mg, 0,429 mmol). La suspensión resultante se calentó a 155 °C en un microondas. Después de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 1 de HPLC preparativa para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 en forma de un sólido de color blanco (65,5 mg, 61 % de rendimiento) después de secado en un horno de vacío durante una noche a 50 °C. LC/MS: *m/e* 731,3 (*M* + *H*)⁺, 2,88 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,59 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,45 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,29 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,23 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 3,07 (dd, *J* = 12,5, 2,9 Hz, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,56 - 2,38 (m, 3H), 2,11 (dd, *J* = 17,1, 6,4 Hz, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,59 - 1,40 (m, 8H), 1,40 - 1,20 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,92 (s, 6H). RMN ¹³C (101 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 168,0, 167,1, 148,9, 148,5, 146,2, 130,0, 128,4, 127,9, 123,9, 110,6, 64,4, 62,2, 61,0, 59,8, 59,4, 54,3, 52,6, 51,9, 49,2, 49,0, 48,0, 42,0, 41,6, 40,5, 38,5, 37,4, 36,2, 35,1, 34,5, 33,2, 29,6, 29,4, 28,7, 27,2, 25,0, 21,3, 21,0, 19,6, 19,1, 16,4, 15,7, 14,4

Etapa 3. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-

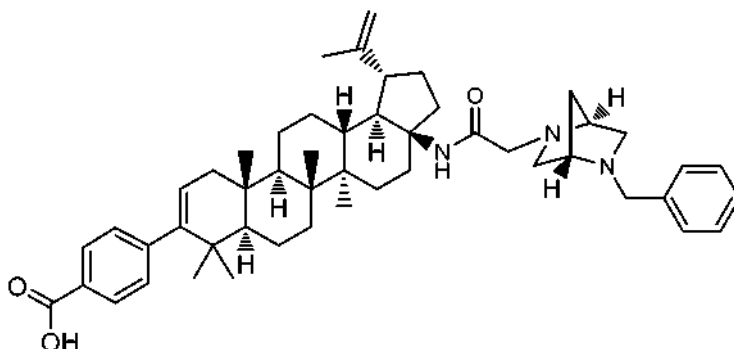
azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (60 mg, 0,082 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1,00 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (6,84 µl, 0,246 mmol) en agua (0,50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C. Después de 4 h, la reacción se concentró hasta sequedad. El material se disolvió de nuevo en una mezcla de THF (1,75 ml), MeOH (1 ml) y HCl 1 N (0,250 ml) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 4 de HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC preparativa combinadas se trataron con HCl 1 N (1 ml), se concentraron y se secaron a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, HCl (50,2 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 717,5 (M + H)⁺, 1,88 min (procedimiento 1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,63 (s a, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,84 - 2,56 (m, 4H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 17,0, 6,2 Hz, 1H), 2,00 - 1,74 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,68 - 1,64 (m, 1H), 1,60 - 1,29 (m, 12H), 1,24 (s a, 1H), 1,08 (s a, 3H), 1,01 (s a, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,92 (s a, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 209,8, 169,8, 150,0, 149,5, 147,1, 130,8, 129,5, 129,1, 124,7, 111,0, 78,65 - 78,52, 66,7, 66,6, 65,4, 60,4, 55,7, 53,7, 50,2, 49,9, 47,8, 42,7, 42,5, 41,4, 41,21 - 41,02, 38,4, 38,2, 37,0, 35,4, 34,3, 30,1, 30,0, 29,4, 28,0, 26,0, 22,1, 21,6, 20,5, 19,5, 17,1, 16,4, 14,9.

Ejemplo 3

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico



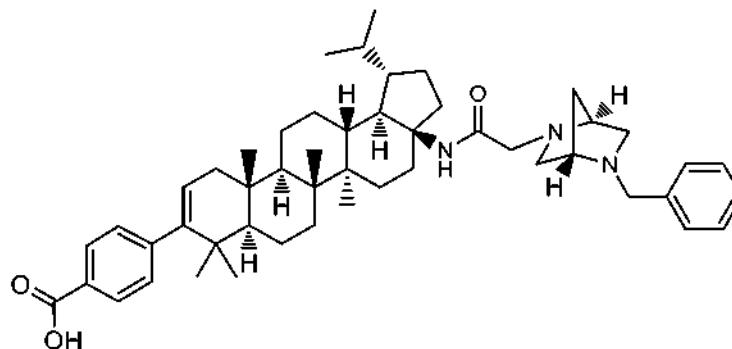
Etapa 1. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-bromoacetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (150 mg, 0,226 mmol) en THF (3 ml) en un tubo de microondas de 5 ml se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,197 ml, 1,128 mmol) y (1S,4S)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, bromhidrato (121 mg, 0,451 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un microondas durante 8 h. La reacción se filtró y el filtrado líquido en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 4 de HPLC para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 TFA (68,7 mg, 29,8 % de rendimiento) en forma de una espuma de color pardo claro. LC/MS: m/e 772,4 (M + H)⁺, 2,53 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (s a, 2H), 7,49 (s a, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,73 (s a, 1H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,46 - 4,27 (m, 4H), 4,09 (s a, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,36 (s a, 1H), 2,58 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 17,2, 6,2 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 1,72 (s a, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s a, 1H), 1,58 - 1,20 (m, 13H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 6H), 0,94 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H).

Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (56 mg, 0,073 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (1 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (8,06 µl, 0,290 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 6 h y se concentró hasta sequedad. El material se disolvió en 2 ml de THF, 2 ml de H₂O, y 0,5 ml de HCl 1 N y la mezcla se extrajo con 2 x 15 ml de THF:EtOAc 1:1. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró y se secó para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl (37,1 mg, 61,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 758,4 (M + H)⁺, 2,40 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, *CDCI₃:METANOL-d₄* 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 6,5, 3,1 Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,21 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,31 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,83 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,75 - 3,61 (m, 3H), 3,37 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,58 (dd, J = 9,8, 3,7 Hz, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,10 (dd, J = 17,0, 6,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,75 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,67 - 1,62 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 8H), 1,37 - 1,28 (m, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 3H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,91 (s a, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, *CDCI₃:METANOL-d₄* 1:1) δ 169,8, 167,3, 150,0, 149,5, 147,1, 131,3, 130,9, 130,8, 130,4, 130,2, 129,4, 129,0, 124,7, 110,9, 78,56 - 78,52, 66,3, 64,1, 63,5, 57,3, 56,3, 53,6, 50,1, 49,9, 47,9, 42,7, 42,4, 41,3, 38,6, 38,2, 37,0, 35,3, 34,2, 33,5, 30,8, 30,3, 30,1, 29,9, 29,4, 28,0, 26,0, 22,0, 21,6, 20,4, 19,6, 17,0, 16,3, 14,9.

Ejemplo 4

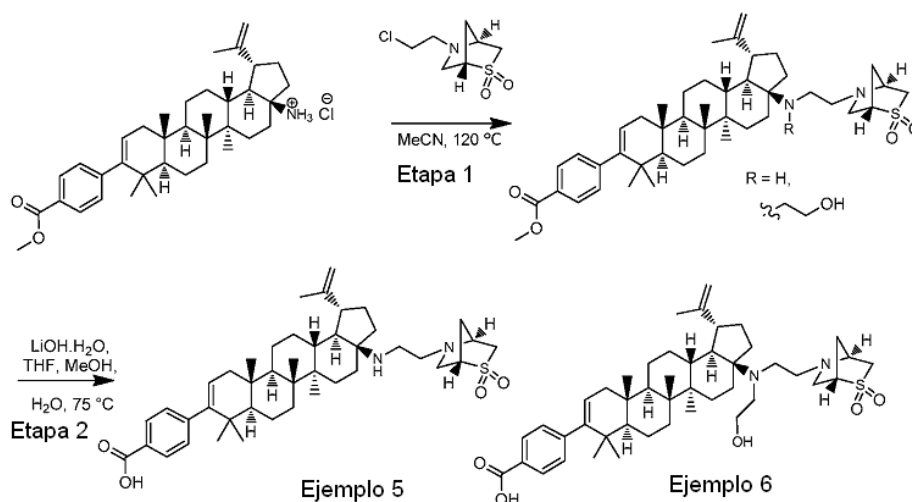
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



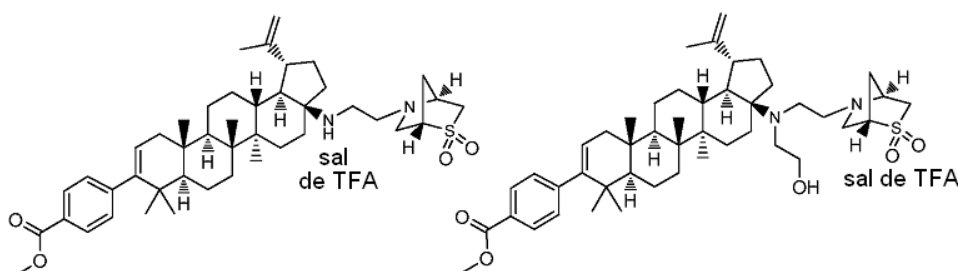
A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (15 mg, 0,021 mmol) en una mezcla de THF (4 ml) y MeOH (1 ml) en una atmósfera de N₂(g) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (3,67 mg, 5,23 µmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂(g) y se agitó en una atmósfera de H₂(g). Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM y se concentró para dar un sólido de color pardo. El material se hizo pasar a continuación a través de una columna de gel de sílice (3 g), eluyendo con DCM:MeOH 90:10, se concentró y se secó para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)acetamido)-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 (11,5 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS: m/e 719,3 (M + H)⁺, 2,61 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, *CDCI₃:METANOL-d₄* 1:1) δ 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 12,7 Hz, 4H), 2,32 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 17,0, 5,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 3H), 1,60 - 1,42 (m, 12H), 1,39 (s a, 1H), 1,24 (s a, 4H), 1,13 (s a, 1H), 1,07 (s a, 3H), 1,00 (s a, 6H), 0,92 (s a, 6H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplos 5 y 6

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl.



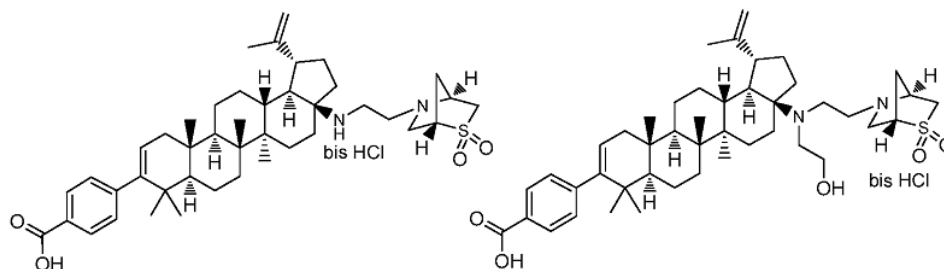
Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, TFA y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, TFA.



A una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, HCl (0,350 g, 0,603 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en un matraz de presión media de 75 ml se añadió ácido fosfórico, sal potásica (0,563 g, 2,65 mmol), KI (0,270 g, 1,629 mmol) seguido de una solución de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (0,152 g, 0,724 mmol) (preparado como se describe posteriormente) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se purgó con N₂(g) y se calentó a 120 °C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar a ta. El sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM. El filtrado líquido se concentró hasta una pasta de color blanco. El material en bruto se disolvió en una mezcla de THF/MeOH y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 3 de HPLC preparativa para dar una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, TFA y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, TFA (0,125 g, 24,94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 717,3 (M + H)⁺, 2,37 min, LC/MS: m/e 761,3 (M + H)⁺, 2,37 min (procedimiento 3). El material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-

azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl.

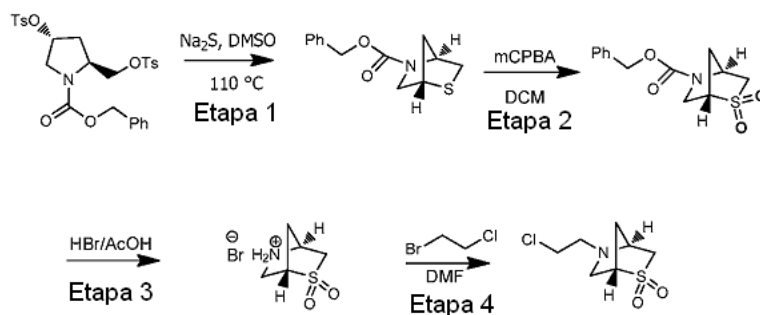


Ejemplo 5

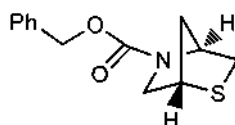
Ejemplo 6

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, TFA y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, TFA (122 mg, 0,170 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (2 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,014 ml, 0,510 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 8 h. A continuación, la mezcla se concentró hasta sequedad. El material se disolvió de nuevo en THF (1,75 ml), MeOH (1 ml), 0,250 ml de HCl 1 N y se purificó usando el procedimiento 1 de HPLC preparativa. Las fracciones de HPLC combinadas se concentraron y el material se disolvió en una mezcla de THF (2 ml) y H₂O (2 ml) y se extrajo con una mezcla de THF:EtOAc 1:1 (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 1 de HPLC. Las fracciones de HPLC combinadas para cada pico se trataron con HCl 1 N y se concentraron y se secaron al vacío para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl (20,5 mg, 15,0 % de rendimiento) y ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)(2-hidroxi)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl (36,9 mg, 26,7 % de rendimiento) ambos en forma de sólidos de color blanco. LC/MS: m/e 703,6 (M + H)⁺, 1,84 min (procedimiento 2). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,40 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,07 (d, J = 13,0 Hz, 3H), 2,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,45 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 1H), 2,12 (dd, J = 17,0, 6,2 Hz, 2H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 10H), 1,41 - 1,37 (m, 6H), 1,24 (s a, 2H), 1,15 (s a, 4H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 169,8, 149,4, 148,2, 147,1, 137,8, 130,8, 129,5, 129,2, 126,0, 124,6, 112,2, 61,5, 53,8, 53,6, 50,0, 49,4, 46,2, 42,9, 42,4, 41,6, 38,2, 38,1, 37,0, 35,0, 34,4, 33,1, 30,8, 30,0, 28,9, 27,8, 26,9, 25,9, 21,8, 21,6, 21,5, 20,5, 19,6, 17,1, 16,8, 14,9. LC/MS: m/e 747,3 (M + H)⁺, 2,22 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,61 (dd, J = 11,1, 3,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,74 (m, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,43 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 17,2, 6,5 Hz, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 4H), 1,72 (s a, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,64 (s a, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 3H), 1,49 (s a, 2H), 1,43 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 3H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,18 (dd, J = 12,7, 10,0 Hz, 2H), 1,11 (s a, 3H), 1,10 - 1,06 (m, 1H), 1,01 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Preparación de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano.

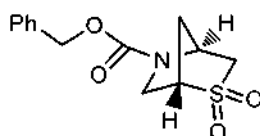


Etapa 1. Preparación de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo.



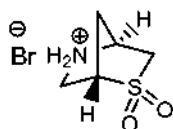
Se combinaron (2S,4R)-4-(tosiloxi)-2-((tosiloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 17,87 mmol) y sulfuro
 5 sódico (1,125 ml, 26,8 mmol) en DMSO (80 ml) en un matraz de presión media de 150 ml. La mezcla de reacción se
 purgó con N₂(g) y la suspensión resultante se calentó a 110 °C en una atmósfera de N₂(g). La reacción se volvió
 inmediatamente de color azul intenso. Después de 17 h, la mezcla de reacción de color negro resultante se enfrió a
 ta, se diluyó con EtOAc:Et₂O 1:1 (150 ml) y se lavó con H₂O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc:Et₂O 1:1
 10 (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (100 ml) y solución salina saturada, se secó sobre
 MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite viscoso de color rojo oscuro. El material en bruto se cargó sobre
 una columna de gel de sílice (60 g) y eluyendo con hex: EtOAc 3:1 para dar (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-
 5-carboxilato de bencilo (2,7 g, 61 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color rojo. LC/MS: m/e 250,0
 (M + H)⁺, 2,22 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,39 - 7,31 (m, 5H), 5,18-5,06 (m,
 2H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 3,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,59 (s a, 1H), 3,22 - 3,04 (m, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,16 (t, *J* =
 10,0 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H).

Etapa 2. Preparación de 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo.



A una solución de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo (2,7 g, 10,83 mmol) en DCM
 20 (50 ml) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (4,67 g, 27,1 mmol) en porciones para controlar el desprendimiento de
 gas. La reacción fue ligeramente exotérmica al tacto. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La reacción
 se interrumpió lentamente con Na₂SO₃ al 10 % (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La fase
 orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 %, H₂O (25 ml) y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄ se
 filtró y se concentró hasta un aceite viscoso de color pardo. El material se purificó por cromatografía en columna
 25 ultrarrápida (SiO₂, 90 g), eluyendo con hex: EtOAc 1:2 para dar 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-
 azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo (1,52 g, 49,9 % de rendimiento) en forma de una espuma de color
 blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 7,36 - 7,19 (m, 5H), 5,15 - 4,99 (m, 2H), 4,69 - 4,51 (m, 1H), 3,99 -
 3,89 (m, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,24 - 3,05 (m, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,43 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H),
 2,30 - 2,17 (m, 1H).

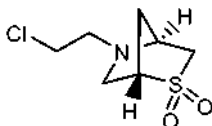
Etapa 3. Preparación de 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, bromhidrato.



Se trató 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-carboxilato de bencilo (1,4 g, 4,98 mmol) con ácido

bromhídrico (al 33 % en ácido acético) (20 ml, 116 mmol) y se agitó a ta. Después de 18 h, se filtró un precipitado de color blanco, se lavó con ácido acético glacial (5 ml), y se secó a presión reducida para dar 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, bromhidrato (1,01 g, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s a, 2H), 4,60 (s a, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 57,7, 56,7, 55,3, 44,2, 33,5.

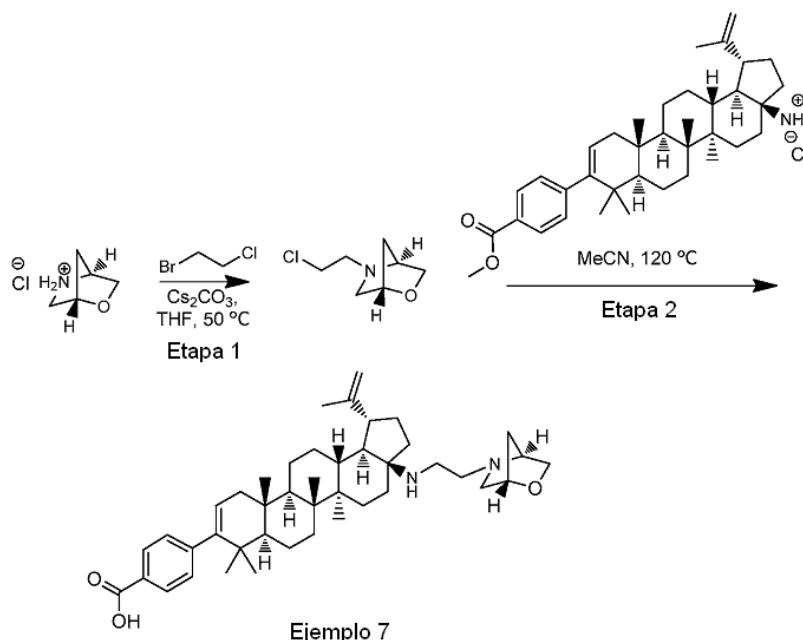
Etapla 4. Preparación de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano.



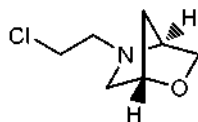
A una solución de 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, bromhidrato (0,5 g, 2,192 mmol) en DMF (25 ml) se añadió carbonato potásico (0,397 ml, 6,58 mmol) seguido de 1-bromo-2-cloroetano (0,927 ml, 10,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 30 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite viscoso de color pardo claro. El material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con hex: EtOAc 1:2 para dar 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (150 mg, 32,6 % de rendimiento) en forma de un material vítreo transparente. LC/MS: *m/e* 210,0 (*M* + *H*)⁺, 0,240 min (procedimiento 3).

Ejemplo 7

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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.



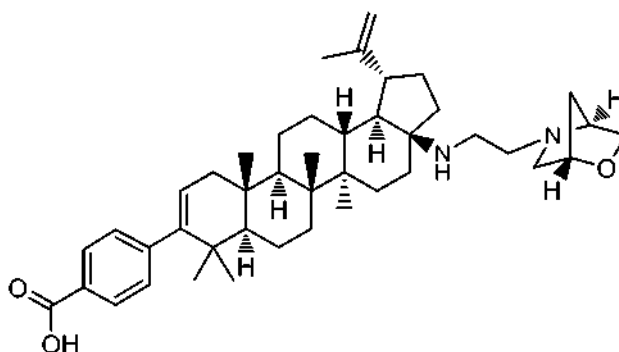
Etapla 1. Preparación de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano.



La mezcla sólida de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (0,5 g, 3,69 mmol) y carbonato de cesio (4,25 g, 12,91 mmol) se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 20 min y el matraz se llenó de nuevo con N₂(g). Se

añadió THF (45 ml) a la mezcla, seguido de 1-bromo-2-cloroetano (0,936 ml, 11,06 mmol). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 19 h. A continuación, el exceso de carbonato de cesio se filtró y se lavó con EtOAc (2 x 25 ml). El filtrado líquido se concentró y el producto en bruto de color amarillo claro se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 25 g, eluyendo con DCM:MeOH 95:5) y se secó brevemente a presión reducida para dar

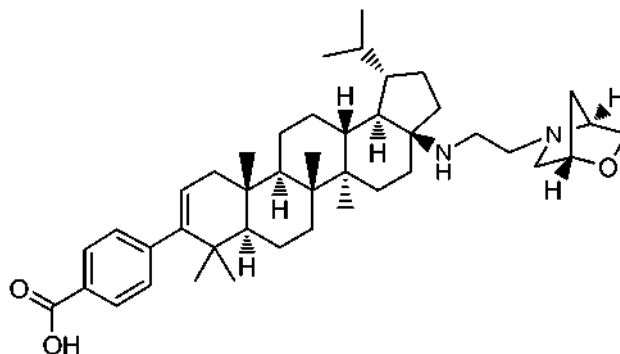
- 5 (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (129 mg, 19,48 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso transparente. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,33 (s, 1H), 3,93 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,92 (dd, *J* = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,50 (dd, *J* = 9,8, 1,0 Hz, 1H), 1,79 (dd, *J* = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 1H). RMN ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 76,6, 69,1, 61,8, 61,0, 55,5, 42,8, 35,6.
- 10 Etapa 2. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl y 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2
- 15 HCl.



- Se pusieron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (434 mg, 0,798 mmol), yoduro potásico (530 mg, 3,19 mmol) y fosfato potásico (847 mg, 3,99 mmol) en un matraz de presión media de 75 ml, se trituraron, se secaron en un horno de vacío a 50° C durante 30 min y se llenó de nuevo con N₂(g). La mezcla sólida se cargó con una solución de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (129 mg, 0,798 mmol) en MeCN (10 ml) y se calentó a 120 °C. Después de 48 h, la reacción se dejó enfriar a ta, se trató con H₂O (10 ml) y se agitó a ta durante 15 min. El sólido de color blanquecino se filtró y se lavó con H₂O (10 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 5 de HPLC para dar
- 20 ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 HCl (35,6 mg, 0,048 mmol, 6,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*:METANOL-*d*₄ 1:1) δ 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,29 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,74 - 4,64 (m, 4H), 4,49 (s a, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,84 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,48 (s a, 2H), 2,85 (s a, 1H), 2,30 (s a, 1H), 2,24 - 1,97 (m, 7H), 1,88 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,70 (s a, 1H), 1,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 7H), 1,45 - 1,35 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s a, 3H). LC/MS: m/e 669,6 (M + H)⁺, 2,40 min (procedimiento 3).
- 25
- 30

Ejemplo 8

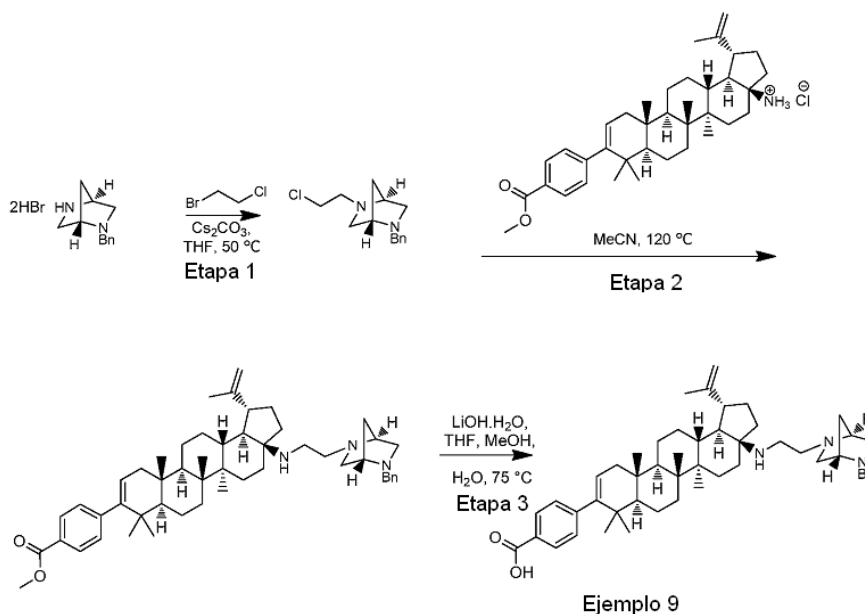
- 35 Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



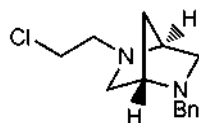
A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11R,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico (12 mg, 0,018 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido de paladio (II) (6,43 mg, 9,16 μ mol). La mezcla de reacción se purgó con $H_2(g)$ y se agitó a ta en una atmósfera de $H_2(g)$ durante 18 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se secó para dar ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-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, 2 HCl (11 mg, 76 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LC/MS: m/e 657,6 (M + H)⁺, 2,30 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$: METANOL-*d*₄ 1:1) δ 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,29 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,36 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 19,0, 9,1, 4,4 Hz, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,26 (dd, *J* = 16,4, 8,6 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 16,8, 6,0 Hz, 2H), 2,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 7H), 1,63 - 1,53 (m, 5H), 1,50 - 1,43 (m, 3H), 1,42 - 1,36 (m, 2H), 1,31 - 1,23 (m, 4H), 1,21 (s a, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,94 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H), 0,92 (s a, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 9

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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.

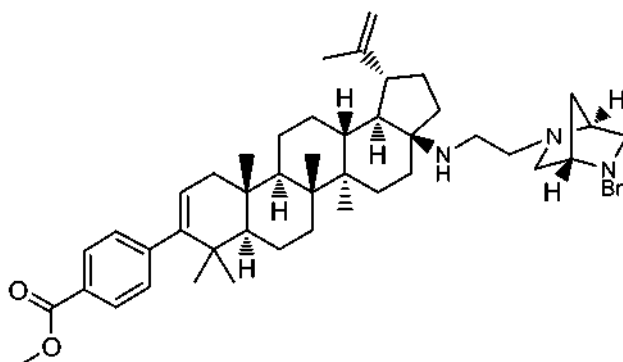


Etapas 1. Preparación de (1S,4S)-2-bencil-5-(2-cloroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1].



La mezcla sólida de (1S,4S)-2-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 2 HBr (0,973 g, 2,78 mmol) y carbonato de cesio (3,20 g, 9,73 mmol) se secó en un horno de vacío durante 15 min y el matraz se llenó con N₂(g). Se añadió THF (50 ml) a la mezcla, seguido de 1-bromo-2-cloroetano (0,705 ml, 8,34 mmol). La mezcla turbia resultante se agitó a ta durante 24 h y a continuación se calentó a 52 °C durante 26 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido formado se lavó con EtOAc. El filtrado líquido se concentró hasta un aceite viscoso transparente que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g, eluyendo con DCM:MeOH 95:5), y se secó a presión reducida para dar (1S,4S)-2-bencil-5-(2-cloroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (275 mg, 35,5 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso transparente. LC/MS: m/e 251,1 (M + H)⁺, 0,45 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,40 - 7,29 (m, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 4H), 2,68 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 2H). RMN ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ 139,6, 128,4, 128,2, 126,8, 62,8, 61,4, 58,3, 57,1, 56,2, 56,0, 43,1, 34,1.

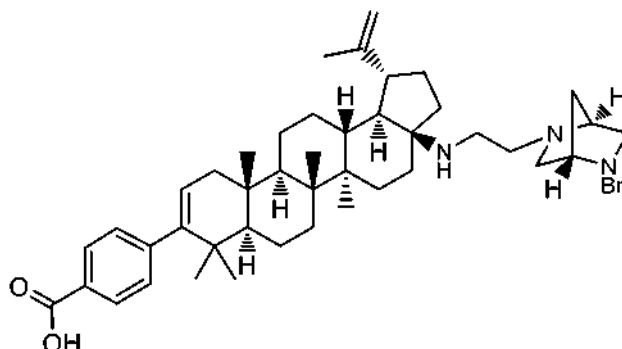
Etapa 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



Se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, HCl (579 mg, 0,998 mmol), ácido fosfórico, sal potásica (1059 mg, 4,99 mmol) y yoduro potásico (0,212 ml, 3,99 mmol) en un tubo de presión media de 75 ml. La mezcla sólida se secó al vacío a 50 °C durante 10 min y a continuación se puso en una atmósfera de N₂(g). La mezcla sólida se trató con una solución de (1S,4S)-2-bencil-5-(2-cloroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (250 mg, 0,998 mmol) en MeCN (10 ml). La suspensión resultante se calentó a 120 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató H₂O (15 ml) y se agitó a ta durante 15 min. El sólido de color pardo formado se trituró, se filtró, se lavó con H₂O (15 ml) y se conservó para análisis. El filtrado líquido se extrajo con 3 x 25 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. LC/MS mostró que el sólido de color pardo (1 g) era una mezcla de producto y material de partida. El líquido filtrado produjo aproximadamente 100 mg de producto y material de partida. Se purificaron 50 mg del material en bruto por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC para dar 23 mg de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, sal de bis-TFA, en forma de un sólido de color blanco que se usó para caracterización. El resto del sólido de color pardo anterior se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 90 g) y se eluyó con DCM:MeOH 95:5 para recuperar el material de partida restante y a continuación se eluyó con DCM:MeOH 90:10 para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (172 mg, 0,206 mmol, 57,2 % de rendimiento en base al material de partida recuperado) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS: m/e 758,7 (M + H)⁺, 2,30 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 - 7,42 (m, 5H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,35 - 3,08 (m, 4H), 3,08 - 2,84 (m, 3H), 2,78 (s a, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 1,98 - 1,87 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s a, 2H), 1,59 - 1,41 (m, 7H), 1,40 - 1,31 (m, 4H), 1,24 (dd, J = 11,5, 6,6 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Etapa 3. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-

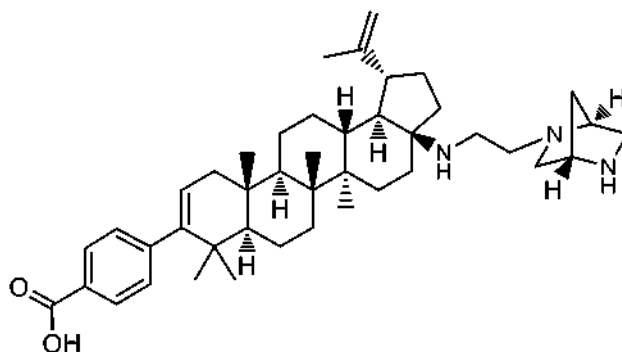
diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 TFA (22 mg, 0,022 mmol) en una mezcla de THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (4,68 mg, 0,112 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una pasta de color blanco. El producto en bruto se disolvió en una mezcla de THF (0,5 ml), MeOH (0,4 ml) y HCl 1 N (0,1 ml) y se purificó usando el procedimiento 6 de HPLC. La fracción de HPLC combinada se trató con 1 ml de HCl 1,0 N, se concentró y se secó a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 3 HCl (8 mg, 38,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 744,7 (M + H)⁺, 2,18 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,2 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,38 - 4,23 (m, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 1H), 3,22 - 3,10 (m, 5H), 3,08 - 2,83 (m, 3H), 2,31 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 6H), 1,26 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,99 - 0,96 (m, 1H), 0,94 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H).

Ejemplo 10

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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.

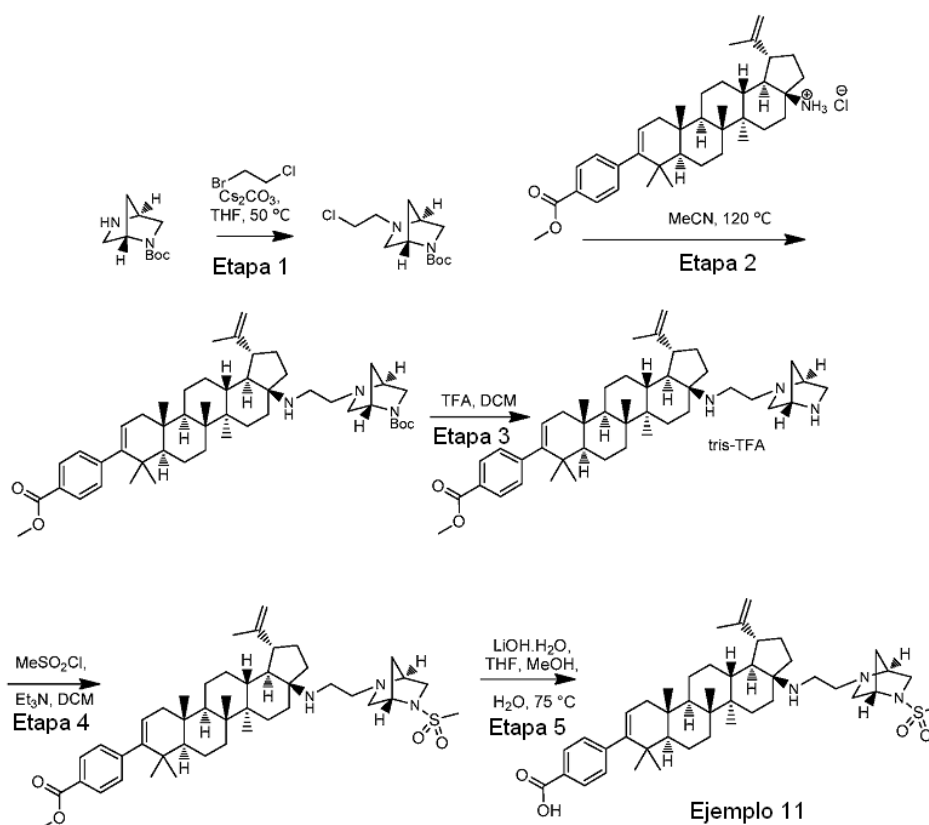


A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico, 3 HCl (6 mg, 7,03 μmol) en una mezcla de THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido de paladio (II) (4,94 mg, 7,03 μmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂(g) y se agitó a ta en una atmósfera de H₂(g) durante 16 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con DCM y el filtrado líquido se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC. La fracción de HPLC para el producto se trató con HCl 1 N (0,5 ml), se concentró y se secó al vacío para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 3 HCl (2,5 mg, 42,9 % de rendimiento)

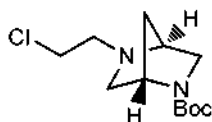
en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 654,6 (M + H)⁺, 2,15 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 1H), 3,50 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,35 (s a, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 4H), 2,07 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 1,79 (m, 3H), 1,73 (s, 4H), 1,69 (s a, 1H), 1,66 - 1,34 (m, 12H), 1,26 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s a, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H).

Ejemplo 11

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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.

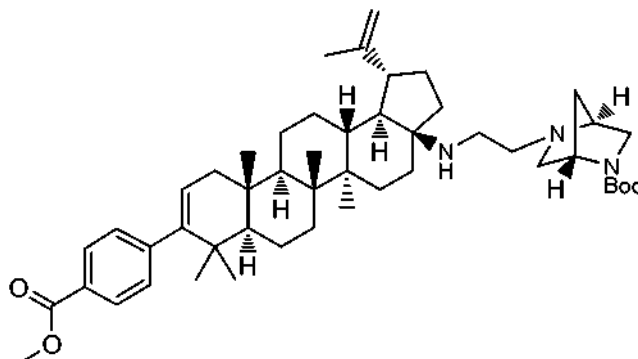


Etapa 1. Preparación de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.



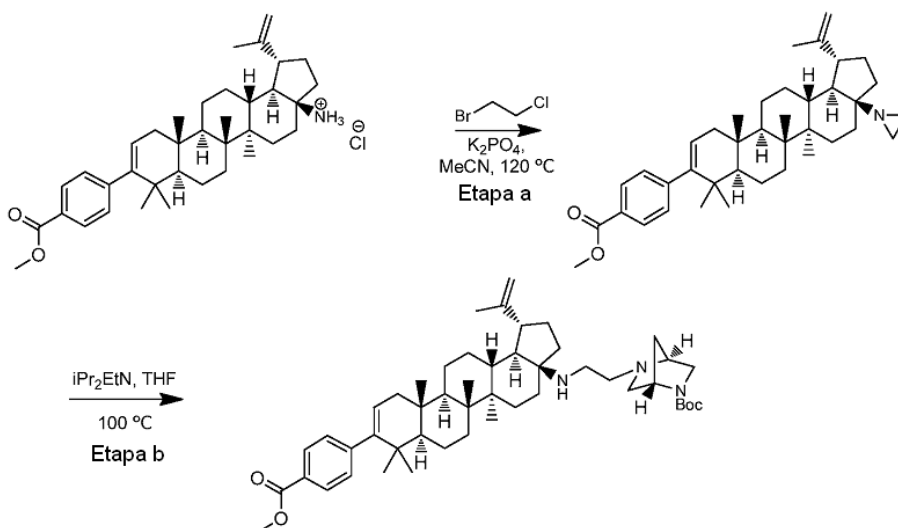
Se combinaron (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (525 mg, 2,65 mmol) y fosfato potásico (1686 mg, 7,94 mmol) en un matraz de presión media de 75 ml y se purgó en un horno de vacío a 50 °C durante 10 min y se puso en una atmósfera de N₂(g). Se añadió THF (30 ml), seguido de 1-bromo-2-cloroetano (1,124 ml, 13,24 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con más 1-bromo-2-cloroetano (0,043 ml, 0,517 mmol) y se calentó de nuevo a 55 °C durante 68 h. La reacción se filtró y se lavó con DCM. El filtrado líquido se concentró hasta un aceite viscoso de color pardo que se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, cartucho de 40 g, eluyendo con DCM:MeOH 95:5), se secó al vacío con agitación para dar (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (465 mg, 1,783 mmol, 67,3 % de rendimiento) en forma de un aceite viscoso de color pardo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,37 (s, 1H), 4,36 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 3,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 2H), 2,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,71 (dd, J = 15,9, 9,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2. Preparación de (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.



- 5 Se combinaron 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (500 mg, 0,919 mmol), fosfato potásico (683 mg, 3,22 mmol) y yoduro potásico (458 mg, 2,76 mmol) en un matraz de presión media de 100 ml, se purgó en un horno de vacío a 50 °C durante 30 min y se puso en una atmósfera de N₂(g). Se añadió DMSO (5 ml) al sólido seguido de una solución de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (455 mg, 1,745 mmol) en DMSO (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 110 °C durante una noche. Las partículas sólidas formadas se retiraron por filtración y se lavaron con DCM. El filtrado líquido se concentró (a 60 °C) para dar un aceite viscoso de color pardo oscuro. Una pequeña cantidad de material en bruto se sometió a purificación por HPLC en fase inversa para caracterización. El resto del producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, cartucho de 80 g, eluyendo con DCM:MeOH 97:3) para dar 419 mg de mezcla de (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo y 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Alternativamente, se puede preparar (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo en dos etapas a partir de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo como se describe a continuación:

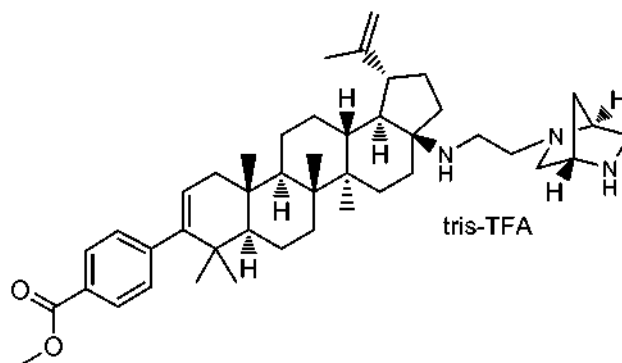


- Etapa a. Preparación de 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.

A una mezcla sólida de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,Sb,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, HCl (500 mg, 0,862 mmol) y fosfato potásico (914 mg, 4,31 mmol) se añadió acetonitrilo (25 ml), seguido de 1-bromo-2-cloroetano (0,717 ml, 8,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a ta y el sólido se retiró por filtración al vacío y se lavó con DCM (2 x 25 ml). El filtrado líquido se concentró para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,Sb,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (486 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS: m/e 570,5 (M + H)⁺, 2,38 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,74 - 2,55 (m, 2H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,81 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,62 - 1,34 (m, 18H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 1,15 (s a, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,00 (s a, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,94 (s, 6H).

Etapa b. Se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (82 mg, 0,144 mmol) y (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 0,432 mmol) en un vial de un dram, se añadieron THF (1 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,175 ml, 1,007 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 h. La reacción se enfrió a ta y el material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 7 de HPLC para dar (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo, 2 TFA (51,9 mg, 36,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 768,7 (M + H)⁺, 2,43 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,14 (s a, 2H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 1H), 4,28 (s a, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (d, J = 11,7 Hz, 3H), 3,55 - 3,35 (m, 4H), 2,78 - 2,62 (m, 1H), 2,23 - 1,97 (m, 6H), 1,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,86 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,54 (dd, J = 15,5, 3,5 Hz, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,43 - 1,28 (m, 4H), 1,27 - 1,17 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H), 0,93 (s a, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ 167,3, 148,6, 146,6, 146,3, 130,0, 128,5, 127,9, 123,8, 117,2, 114,3, 112,1, 81,5, 77,2, 73,5, 52,8, 52,0, 49,3, 48,9, 45,4, 42,0, 41,7, 40,7, 38,6, 37,5, 37,4, 36,2, 33,4, 32,4, 29,4, 28,2, 28,0, 27,5, 26,3, 25,0, 21,0, 20,8, 19,6, 18,8, 16,4, 15,4, 14,5.

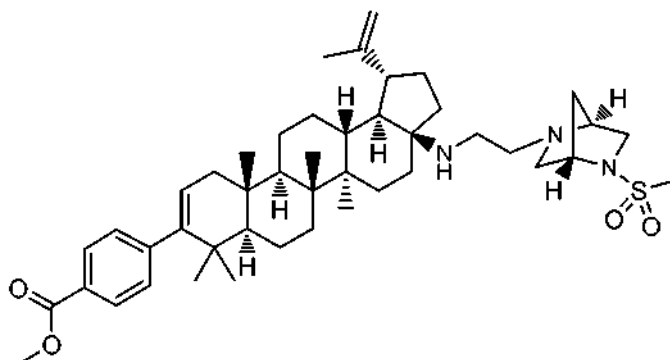
Etapa 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo, 3 TFA.



A una solución de (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (419 mg, 0,545 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el aceite viscoso de color pardo oscuro se secó para retirar todo el TFA. El material se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC y se secó al vacío para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 3 TFA (75,2 mg, 12,28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LC/MS: m/e 668,7 (M + H)⁺, 2,36 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,77 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,76 (s a, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 (s a, 1H), 3,40 - 3,10 (m, 5H), 3,09 - 2,89 (m, 2H), 2,81 (s a, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 4H), 2,05 - 1,91 (m, 3H), 1,85 (s a, 1H), 1,78 - 1,73 (m, 1H), 1,69 (s a, 3H), 1,65 (s a, 1H), 1,62 - 1,30 (m, 11H), 1,26 - 1,17 (m, 2H), 1,11 (s a, 3H), 1,05 (s a, 3H), 0,99 (s a, 3H), 0,93 (s a, 6H). RMN ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-d) 167,2, 148,5, 147,1, 146,2, 130,0, 128,5, 127,9, 123,8, 114,8, 111,6, 77,24 - 77,18,

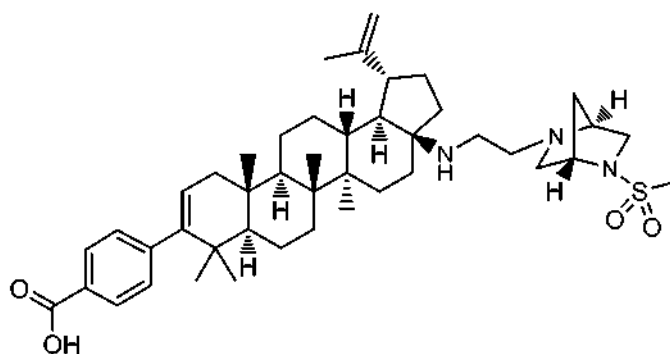
71,3, 65,8, 60,9, 57,7, 54,4, 52,7, 52,0, 49,2, 48,7, 48,62 - 48,49, 46,3, 45,0, 42,0, 41,6, 40,6, 37,4, 37,0, 36,2, 33,6, 32,5, 29,4, 28,0, 27,3, 25,8, 25,0, 20,9, 20,8, 19,5, 19,1, 16,3, 15,9, 15,2, 14,4.

Etapa 4. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (75,2 mg, 0,113 mmol) y trietilamina (0,078 ml, 0,563 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de metanosulfonyl (10,67 μ l, 0,135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se lavó con H₂O (2 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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 en forma de un sólido de color pardo claro (69,0 mg, 78 % de rendimiento). LC/MS: m/e 746,8 (M + H)⁺, 246 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s a, 1H), 3,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 9,4, 1,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 9,8, 2,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,44 (m, 2H), 2,07 (dd, J = 17,1, 6,4 Hz, 2H), 1,95 - 1,68 (m, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,65 - 1,37 (m, 9H), 1,31 - 1,06 (m, 7H), 1,04 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,89 (s, 6H).

Etapa 5. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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, 2 TFA.

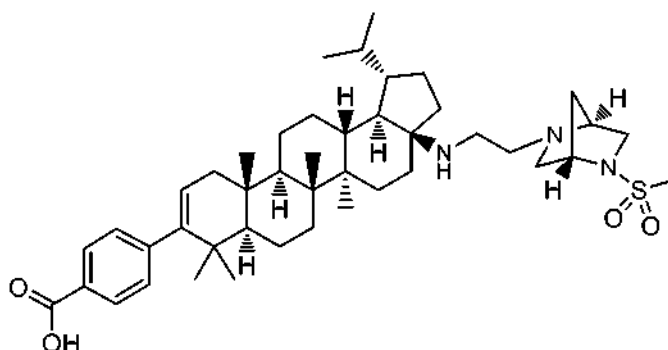


A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (65 mg, 0,087 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (14,62 mg, 0,348 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en una mezcla de THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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, 2 TFA (46,6 mg, 54,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 732,7 (M + H)⁺, 2,22 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz,

$CDCl_3$: $METANOL-d_4$ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 74,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,71 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,56 (dt, J = 9,8, 6,5 Hz, 1H), 3,41 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 3,29 - 3,09 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,85 (td, J = 11,0, 5,1 Hz, 1H), 2,22 - 1,96 (m, 7H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s a, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 8H), 1,47 - 1,32 (m, 4H), 1,26 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H), 0,92 (s a, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$: $METANOL-d_4$ 1:1) δ 169,8, 149,4, 148,2, 147,2, 130,8, 129,5, 129,1, 124,6, 112,3, 78,7, 73,1, 64,9, 61,7 (s a, 1C), 60,1, 53,6, 50,1, 46,4, 42,9, 42,5, 41,6, 38,8, 38,2, 38,2, 37,0, 34,4, 33,1, 30,5, 30,0, 28,9, 27,9, 27,0, 25,9, 21,8, 21,6, 20,4, 19,4, 17,1, 16,7, 15,0.

Ejemplo 12

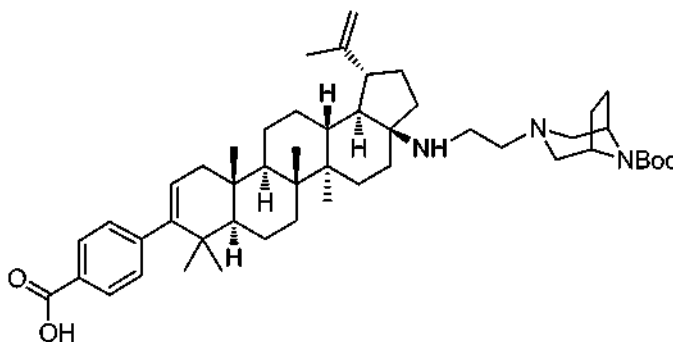
Preparación de ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



A una solución de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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, 2 TFA (10 mg, 10,42 μ mol) en una mezcla de THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (14,63 mg, 0,021 mmol). La suspensión resultante se purgó con $H_2(g)$ y se agitó en una atmósfera de $H_2(g)$ durante 16 h. La mezcla se trató con Celite (15 mg), se filtró, se lavó con THF y se concentró. Un residuo de color gris se disolvió en THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml), se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC y se secó al vacío para dar ácido 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-isopropil-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-((1S,4S)-5-(metilsulfonyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)etil)amino)-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, 2 TFA (6,2 mg, 60,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 734,6 ($M + H$) $^+$, 2,25 min (procedimiento 3). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$: $METANOL-d_4$ 1:1) δ 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,61 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,14 (dd, J = 17,1, 6,4 Hz, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 5H), 1,85 - 1,64 (m, 7H), 1,57 (dd, J = 17,4, 11,7 Hz, 5H), 1,51 - 1,40 (m, 4H), 1,39 - 1,21 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 13

Preparación de secado para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



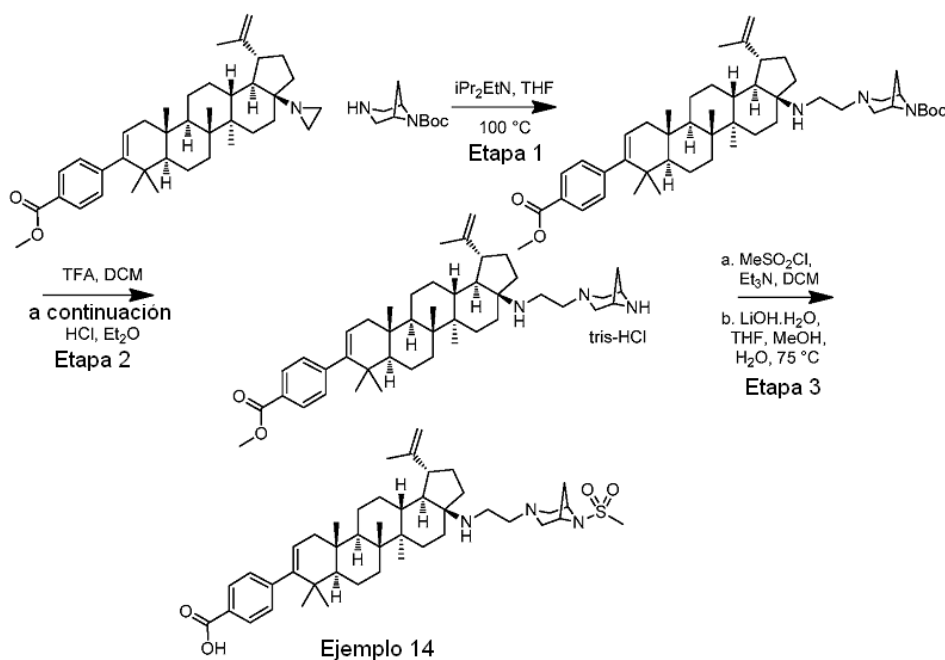
Se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-

1-en-2-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 (95,0 mg, 0,167 mmol) y (1R,SS)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (53,1 mg, 0,250 mmol) en un vial de un dram y se cargó con THF (1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,145 ml, 0,834 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 h. Se añadió una cantidad adicional de (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo (53,1 mg, 0,250 mmol) a la mezcla y la agitación se continuó a 100 °C durante 23 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 7 de HPLC y se secó al vacío para dar (1R,SS)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo, 2 TFA (108,5 mg, 63,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 782,8 (M + H)⁺, 2,48 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,37 (s a, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,57 - 3,29 (m, 6H), 2,94 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,72 (s a, 1H), 2,18 - 1,90 (m, 9H), 1,87 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 3H), 1,64 (s a, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,47 - 1,43 (m, 3H), 1,42 - 1,34 (m, 3H), 1,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H).

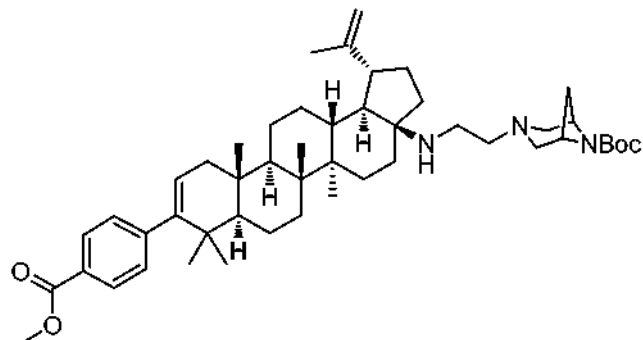
A una solución de (1R,5S)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo, 2 TFA (30 mg, 0,030 mmol) en THF (0,75 ml) y MeOH (0,25 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1 N) (0,148 ml, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 7 de HPLC y se secó para dar ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(((1R,5S)-8-(terc-butoxicarbonil)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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, 2 TFA (22,2 mg, 0,021 mmol, 69,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC/MS: m/e 768,8 (M + H)⁺, 2,34 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,36 (s a, 2H), 3,68 - 3,32 (m, 6H), 2,98 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 2,70 (s a, 1H), 2,08 (s a, 7H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,70 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,63 - 1,51 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,47 - 1,39 (m, 5H), 1,39 - 1,27 (m, 4H), 1,27 - 1,15 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 - 0,94 (m, 3H), 0,89 (s, 4H).

Ejemplo 14

Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(((1R,5S)-6-(metilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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.

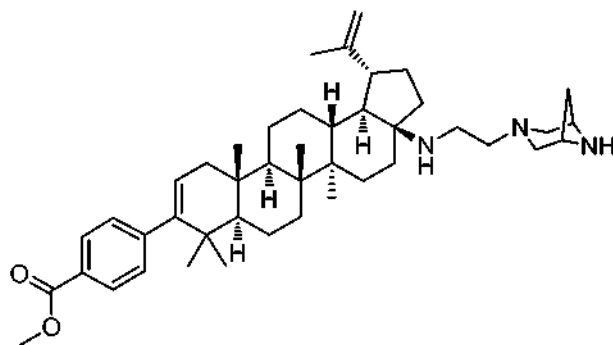


Etapa 1. Preparación de (1R,5S)-3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.



Se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (250 mg, 0,439 mmol) y (1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (435 mg, 2,194 mmol) en un vial de centelleo de 20 ml, se disolvieron en THF (5 ml) y se trataron con *N,N*-diisopropiletilamina (0,764 ml, 4,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 112 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 13 de HPLC preparativa y se secó al vacío para dar el compuesto del título (126,6 mg, 0,127 mmol, 29,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 768,5 (M + H)⁺, 2,41 min (procedimiento 7). RMN ¹H (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,30 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 3H), 3,43 - 3,31 (m, 5H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,12 (dd, *J* = 17,0, 6,5 Hz, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 5H), 1,75 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,65 (s a, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,46 - 1,34 (m, 5H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,94 (s a, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 167,2, 154,9, 148,6, 146,9, 146,3, 130,0, 128,5, 128,0, 123,9, 111,8, 81,7, 77,2, 72,4, 58,3, 53,9, 52,8, 52,0, 49,4, 49,0, 45,3, 42,1, 41,8, 40,7, 37,9, 37,5, 37,2, 36,2, 33,5, 32,6, 29,4, 28,3, 28,3, 27,8, 26,3, 25,4, 25,1, 21,0, 20,9, 19,6, 19,1, 16,5, 15,8, 14,6.

Etapa 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo.



A una solución de (1R,5S)-3-(2-(((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-il)amino)etil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,160 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción de color pardo resultante se diluyó con DCE (3 ml) y se concentró hasta una espuma de color pardo claro. El material se disolvió en DCM (2 ml) y DCE (2 ml) y se trató con HCl 2 N en Et₂O (0,5 ml, 1,0 mmol). La suspensión resultante se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (108,1 mg, 0,139 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color gris claro. LC/MS: m/e 668,5 (M + H)⁺, 2,28 min (procedimiento 3). RMN ¹H (400 MHz, *CDCI₃:METANOL-d₄ 1:1*) δ 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,27 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s a, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,48 (c, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 3,07 - 2,91 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,25 - 1,89 (m, 7H), 1,83 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,73 - 1,71 (m, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,38 (m, 8H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,27 - 1,22 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

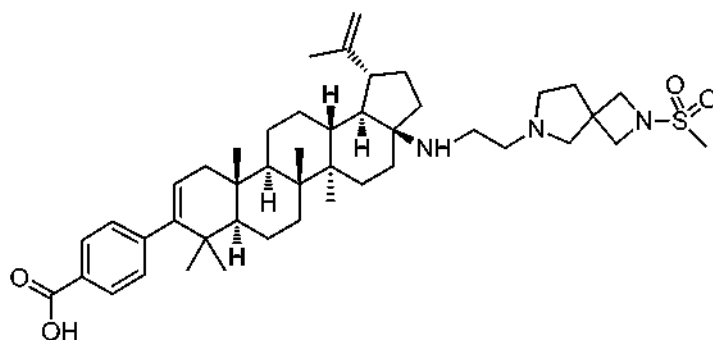
Etapa 3. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo

(108 mg, 0,139 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron trietilamina (0,097 ml, 0,695 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,032 ml, 0,417 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h antes de que se inactivara con MeOH (0,5 ml), se concentró y se secó al vacío durante 15 min. LC/MS: m/e 746,6 (M + H)⁺, 4,30 min (procedimiento 8).

El residuo de color pardo resultante de la etapa anterior se disolvió en THF (2,5 ml) y MeOH (0,5 ml), se trató con hidróxido de litio 3 N (0,463 ml, 1,389 mmol) y se agitó a 75 °C. Después de 2,5 h, la reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 13 de HPLC preparativa y se secó al vacío para dar el compuesto del título (81,7 mg, 0,083 mmol, 60,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 632,5 (M + H)⁺, 3,91 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,32 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 6H), 2,98 (s, 3H), 2,89 - 2,73 (m, 2H), 2,17 - 1,94 (m, 5H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,67 (s, 1H), 1,64 - 1,37 (m, 10H), 1,33 (dd, J = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 169,0, 148,5, 147,2, 146,3, 129,9, 128,7, 128,3, 123,7, 111,6, 77,6, 72,0, 63,0, 62,9, 53,7, 53,6, 52,7, 52,69 - 52,62 (m, 1C), 49,2, 45,3, 42,1, 41,6, 41,2, 40,7, 39,7, 37,4, 37,1, 36,2, 33,6, 32,4, 30,9, 29,2, 28,0, 27,5, 26,4, 25,0, 20,9, 20,8, 19,6, 18,6, 16,3, 15,9, 14,2.

Ejemplo 15

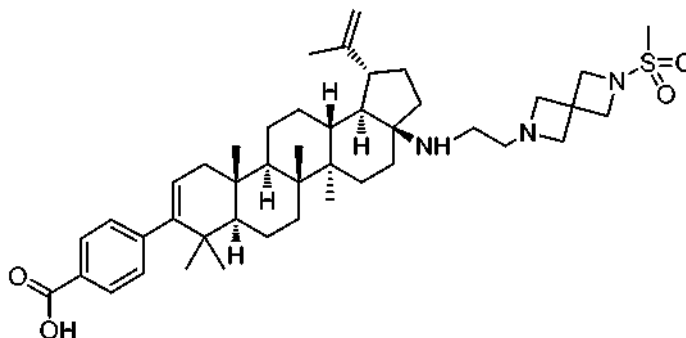
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-(metilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(2-(metilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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 con un 24 % de rendimiento a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 siguiendo el procedimiento usado para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(1R,5S)-6-(metilsulfonil)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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; excepto en que en la etapa 1 se usó 2,6-diaza-espiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo, HCl, en lugar de (1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo. LC/MS: m/e 746,5 (M + H)⁺, 3,91 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 3H), 3,08 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 1,98 (m, 4H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,65 (m, 1H), 1,64 - 1,30 (m, 11H), 1,25 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,20 - 1,13 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 169,8, 149,4, 148,1, 147,1, 130,7, 129,4, 129,0, 124,5, 112,3, 78,5, 64,1, 61,6, 61,5, 54,3, 53,6, 52,2, 50,0, 46,4, 42,8, 42,4, 41,5, 40,4, 39,5, 38,2, 38,1, 36,9, 36,8, 36,2, 34,3, 33,1, 29,9, 28,8, 28,1, 27,1, 25,8, 21,7, 21,6, 20,4, 19,3, 17,0, 16,3, 15,0.

Ejemplo 16

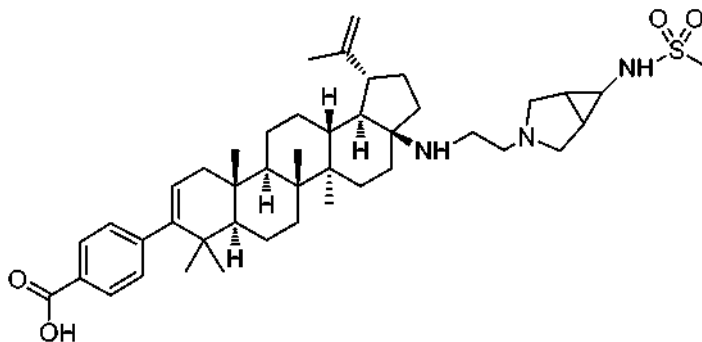
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(6-(metilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(6-(metilsulfonyl)-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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 con un 5 % de rendimiento a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 siguiendo el procedimiento usado para la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(1R,5S)-6-(metilsulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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; excepto en que en la etapa 1 se usó 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (261 mg, 1,316 mmol) se usó en lugar de (1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo. LC/MS: m/e 732,5 (M + H)⁺, 3,92 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 3H), 3,84 (s a, 4H), 3,79 - 3,74 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,70 (dt, J = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 17,1, 6,4 Hz, 1H), 2,07 - 1,88 (m, 4H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,68 (s a, 1H), 1,64 - 1,30 (m, 12H), 1,25 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ejemplo 17

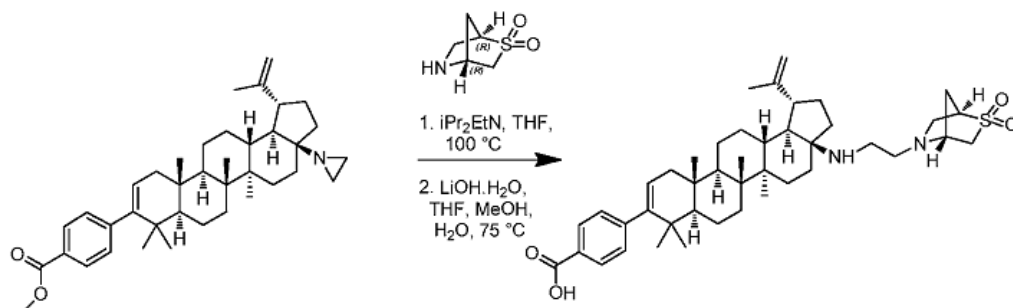
Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(6-(metilsulfonamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Se preparó ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(6-(metilsulfonamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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 con un 12 % de rendimiento en tres etapas a partir de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 siguiendo el procedimiento usado en la preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-3a-((2-(1R,5S)-6-(metilsulfonyl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)etil)amino)-1-(prop-1-en-2-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; excepto en que en la etapa 1 se usó 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de terc-butilo se usó en lugar de (1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo. LC/MS: m/e 732,5 (M + H)⁺, 3,86 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,72 (s a, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,48 (s a, 4H), 3,09 (s a, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,25 - 1,97 (m, 8H), 1,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,79 - 1,60 (m, 6H), 1,53 (d, J = 16,1 Hz, 6H), 1,44 - 1,33 (m, 4H), 1,30 - 1,23 (m, 2H), 1,21 (s a, 3H), 1,11 - 1,04 (m, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s a, 3H).

Ejemplo 18

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



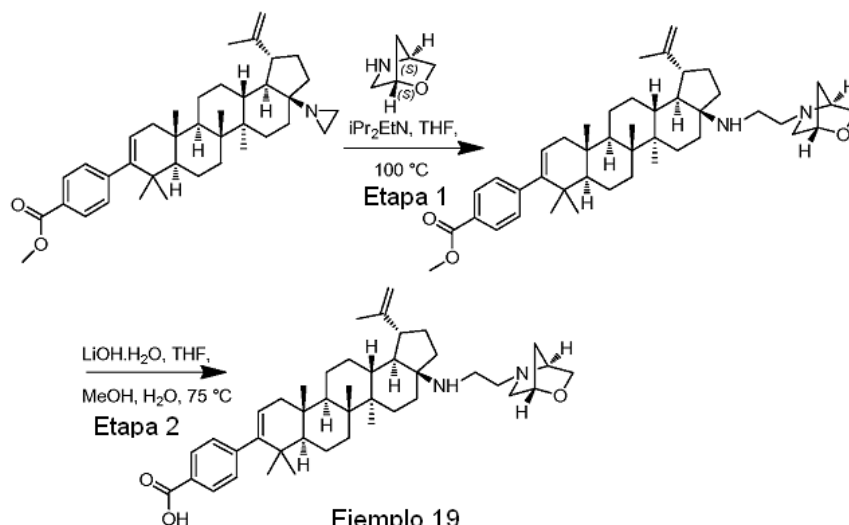
5

A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (250 mg, 0,439 mmol) en THF (5 ml) se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,535 ml, 3,07 mmol) y 2,2-dióxido de (1R,4R)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (323 mg, 2,194 mmol). La mezcla de reacción turbia resultante se agitó a 100 °C. Después de 71 h, la reacción se enfrió a ta. A la mezcla de reacción se añadieron MeOH (2 ml) e hidróxido de litio 3 N (1,462 ml, 4,39 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 4 h, a continuación se enfrió a ta y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 14 de HPLC y se concentró para dar un producto con cierta cantidad de bicarbonato diamonio. El material anterior se sometió nuevamente al procedimiento 13 de HPLC, se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (25,5 mg, 0,026 mmol, 5,99 % de rendimiento). LC/MS: *m/e* 703,4 (*M* + *H*)⁺, 3,95 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, *CDCl*₃:*METANOL*-*d*₄ 1:1) δ 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,42 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,38 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,20 - 1,95 (m, 5H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,77 (s a, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,68 (s a, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 9H), 1,43 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,17 - 1,11 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

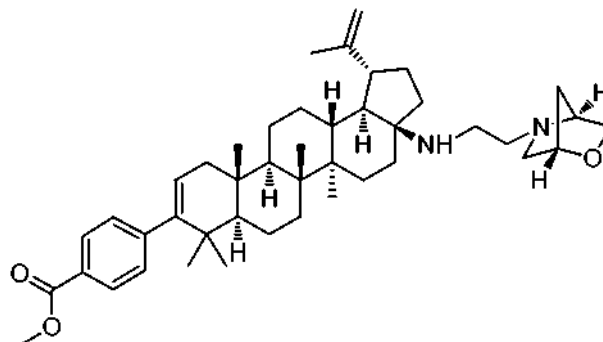
Ejemplo 19

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.

25

**Ejemplo 19**

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo

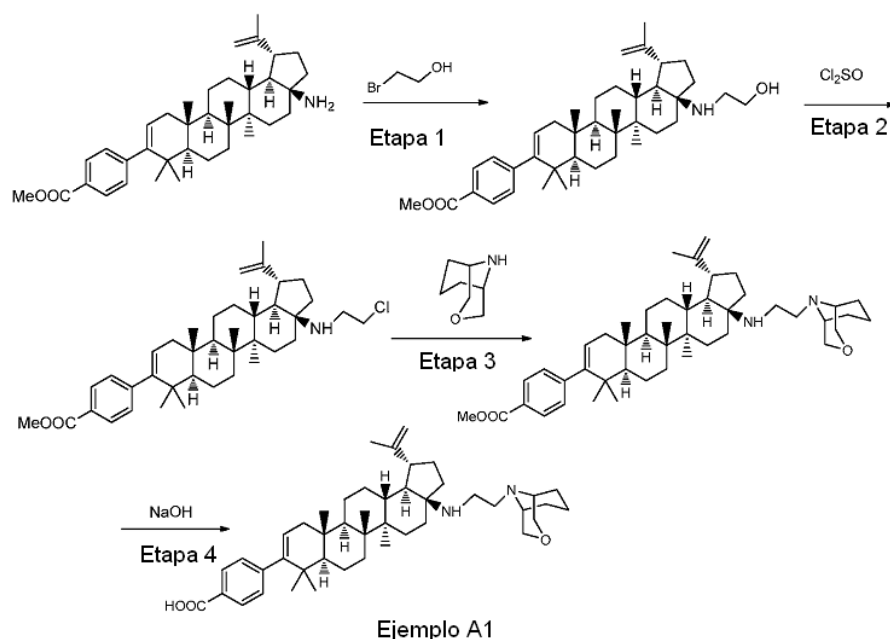


Se combinaron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (200 mg, 0,351 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (238 mg, 1,755 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (250 mg, 0,351 mmol) en un vial de centelleo de 20 ml. La mezcla se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 1 h. Se añadieron THF (5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (0,428 ml, 2,457 mmol). La solución se purgó con N₂(g) y se agitó a 100 °C. Después de 68 h, la reacción se concentró hasta un aceite viscoso de color pardo que se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC y se secó al vacío para dar el compuesto del título (104 mg, 0,114 mmol, 32,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 669,5 (M + H)⁺, 4,42 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,28 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,17 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,44 (s a, 2H), 3,36 (s a, 1H), 2,77 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,27 - 1,99 (m, 6H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,59 - 1,30 (m, 13H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 6H). RMN ¹³C 101 MHz, CLOROFORMO-d) δ 167,2, 148,5, 146,8, 146,2, 130,0, 128,5, 127,9, 123,8, 111,9 (s a, 1C), 74,9, 73,1 (s a, 1C), 64,3 (s a, 1C), 61,3 (s a, 1C), 54,1, 52,8, 51,9, 49,3, 49,0, 45,4, 42,0, 41,7, 40,7, 38,8 (s a, 1C), 37,4, 37,3, 36,2, 33,5, 32,5, 29,4, 28,0, 27,5, 26,3, 25,0, 20,9, 20,8, 19,6, 18,8, 18,4, 17,2, 16,4, 15,4, 14,5, 11,8.

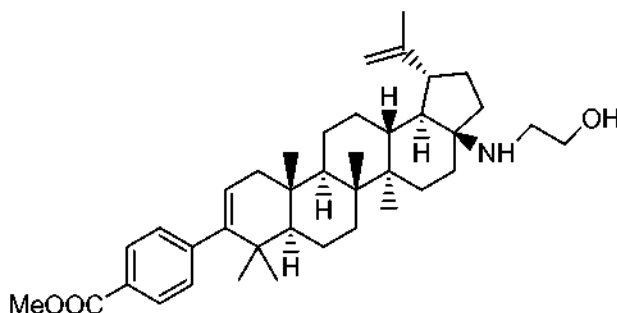
Etapa 2. A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (99 mg, 0,148 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio 3 N (0,197 ml, 0,592 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C. Después de 3,5 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró hasta una pasta de color blanco que se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC preparativa y se secó al vacío para dar el compuesto del título (81,4 mg, 0,088 mmol, 59,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 655,5 (M + H)⁺, 3,76 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d:METANOL-d₄ 1:1) δ 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,35 - 5,23 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,76 (dd, J = 9,3, 1,5 Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,16 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,00 (s a, 1H), 2,74 (td, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 2,18 - 1,94 (m, 7H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,30 (m, 11H), 1,28 - 1,17 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s a, 3H).

Ejemplo A1

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxietil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



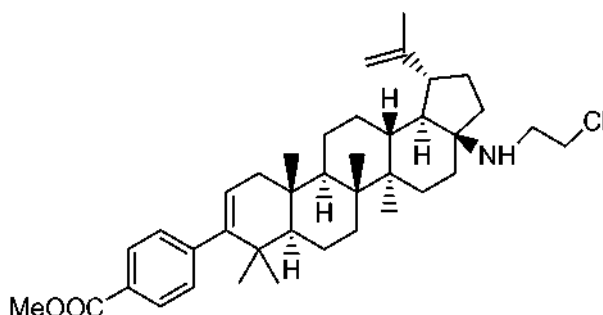
5

Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 (1500 mg, 2,76 mmol), 2-bromoetanol (1034 mg, 8,27 mmol), fosfato potásico (1756 mg, 8,27 mmol) y yoduro potásico (916 mg, 5,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 120 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua destilada (40 ml). El precipitado de color blanco se filtró y se lavó con agua destilada (100 ml). El sólido de color blanco se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 86 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/e 588,5 ($\text{M} + \text{H}^+$), 2,40 min (procedimiento 5).

10

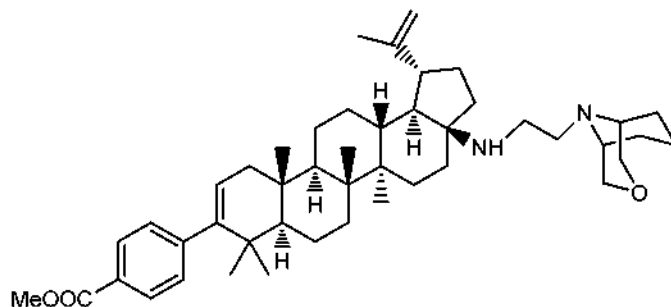
Etapa 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo

15



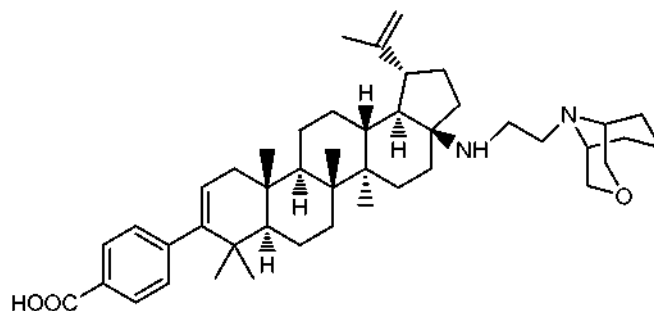
Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-hidroxiethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (1400 mg, 2,381 mmol) y cloruro de tionilo (1,738 ml, 23,81 mmol) en dicloroetano (15 ml) se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo (1,3 g, 90 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: m/e 606,48 (M + H)⁺, 2,46 min (procedimiento 5).

Etapa 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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.



Una mezcla de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-cloroetil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoato de metilo (20 mg, 0,033 mmol), (1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano (16,78 mg, 0,132 mmol) y base de Hunig (0,029 ml, 0,165 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua destilada (2 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 en forma de un sólido de color pardo que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

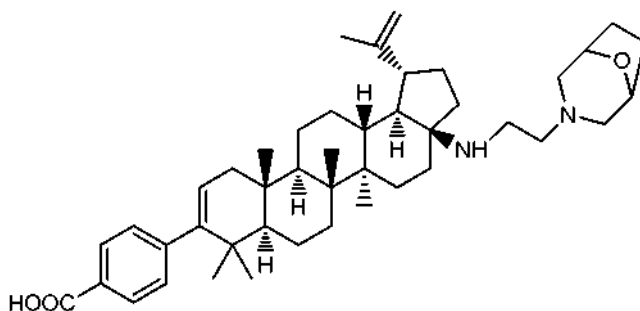
Etapa 4. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico.



Al éster intermedio anterior en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió NaOH 1 N (0,143 ml, 0,143 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3 mg, 13 %). LCMS: m/e 683,7 (M + H)⁺, 2,13 min (procedimiento 4). RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J = 6,1, 1,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,11 (t, J = 14,1 Hz, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,44 - 2,97 (m, 6H), 2,91 - 2,73 (m, 1H), 2,45 (cd, J = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 2,30 - 1,15 (m, 27H), 1,75 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo A2

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



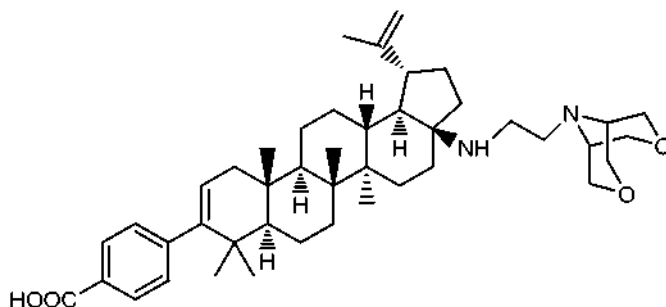
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis de ácido

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

5 octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano como amina de alquilación en la etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (8 mg, 28 %). LCMS: m/e 669,7 (M + H)⁺, 2,11 min (procedimiento 4). RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 8,17 - 7,83 (m, 2H), 7,43 - 7,12 (m, 2H), 5,32 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,37 (s a, 2H), 3,14 (s a, 4H), 2,99 (s a, 4H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,68 - 2,44 (m, 2H), 2,27 - 1,15 (m, 24H), 1,75 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

Ejemplo A3

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5R)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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



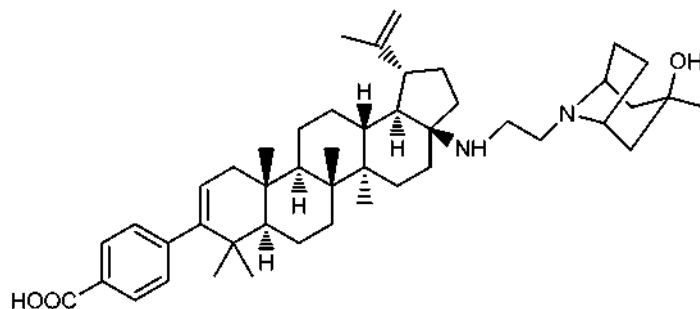
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis de ácido

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-

20 octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)benzoico usando (1S,5S)-3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano como amina de alquilación en la etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,4 mg, 7 %). LCMS: m/e 685,6 (M + H)⁺, 2,30 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 8,04 - 7,74 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,32 (dd, J = 6,2, 1,8 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,11 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 12,5 Hz, 4H), 3,56 - 3,38 (m, 1H), 3,22 - 2,97 (m, 4H), 2,94 (dd, J = 11,1, 5,9 Hz, 2H), 2,70 - 1,15 (m, 22H), 1,76 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

25 Ejemplo A4

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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

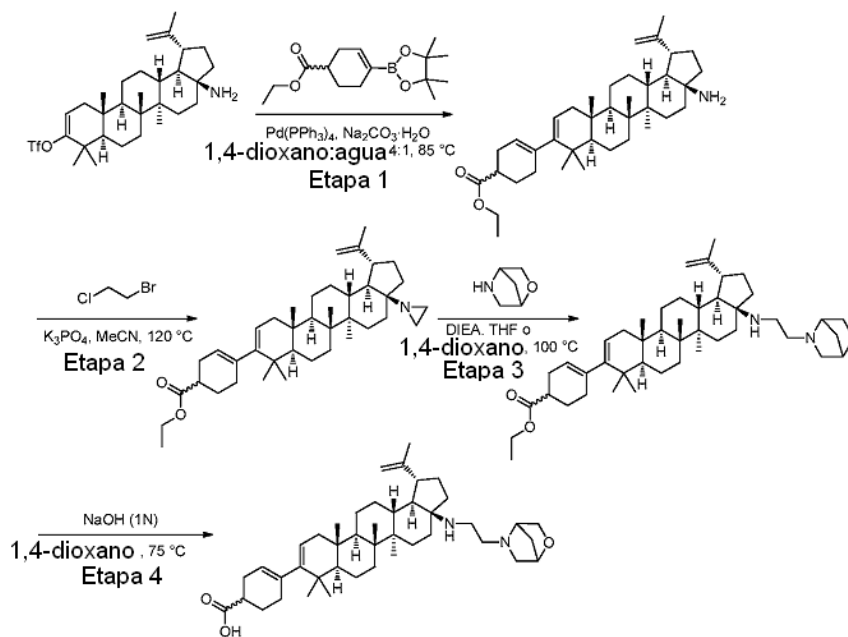


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la síntesis de ácido

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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 usando (1R,3r,5S)-3-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol como amina de alquilación en la etapa 3. El producto se aisló en forma de un sólido de color blanco (2,5 mg, 30 %). LCMS: m/e 697,65 (M + H)⁺, 1,40 min (procedimiento 4). RMN ¹H (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,27 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s a, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,52 - 2,99 (m, 4H), 2,88 - 2,64 (m, 1H), 2,53 - 1,08 (m, 30H), 1,69 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).

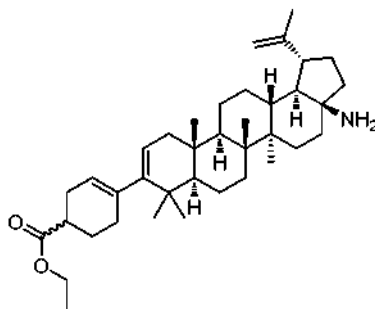
Ejemplo B1

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA.



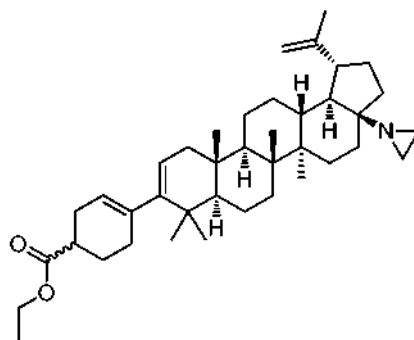
Ejemplo B1

Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



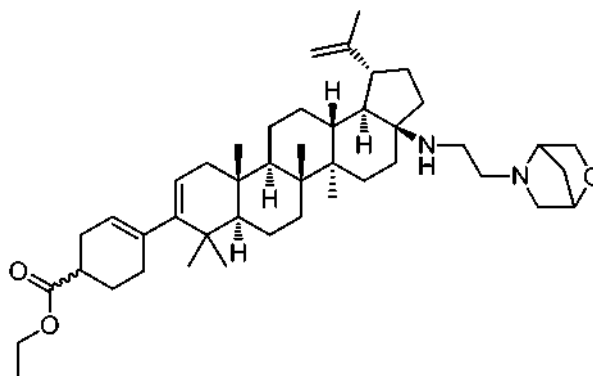
A un matraz que contenía 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,801 g, 2,86 mmol) se añadieron trifluorometanosulfonato de (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il (1,45 g, 2,60 mmol), carbonato sódico hidrato (0,967 g, 7,80 mmol) y tetraquis paladio (0,090 g, 0,078 mmol). La mezcla se diluyó con 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml). A continuación, se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 85 °C en un baño de aceite. Después de calentar la mezcla durante 16 h, se enfrió a ta, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 10-80 % de acetato de etilo en hexanos y una columna de gel de sílice de 80 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida. Dado que aún estaban presentes impurezas, se siguió una segunda purificación usando un gradiente de 20-70 % de EtOAc en hexanos y una columna de gel de sílice de 80 g. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,655 g, 1,17 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: m/e 562,7 (M + H)⁺, 2,17 min (procedimiento 5).

Etapa 2. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo.



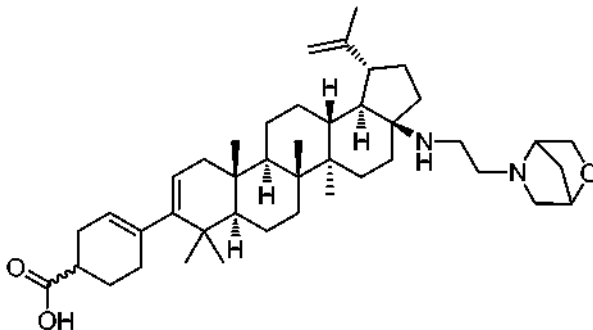
A un día de cierre hermético se añadieron 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,2 g, 0,356 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (0,295 ml, 3,56 mmol) y ácido fosfórico, sal potásica (0,378 g, 1,780 mmol). La mezcla se diluyó con acetonitrilo (5 ml), se lavó abundantemente con nitrógeno, y a continuación se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. Después de 24 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos, a continuación los sólidos se lavaron con diclorometano y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g, 0,357 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS: m/e 588,7 (M + H)⁺, 2,21 min (procedimiento 5).

Etapa 3. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



A un vial que contenía una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,05 g, 0,085 mmol) en THF (1 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,089 ml, 0,510 mmol) seguido de 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (0,035 g, 0,255 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 16 h de calentamiento, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con metanol y 1,4-dioxano y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 8). Las fracciones que contenían el producto esperado se concentraron a presión reducida para dar 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,0152 g, 0,022 mmol, 26,0 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanquecino. LCMS: m/e 687,7 (M + H)⁺, 1,96 min (procedimiento 5).

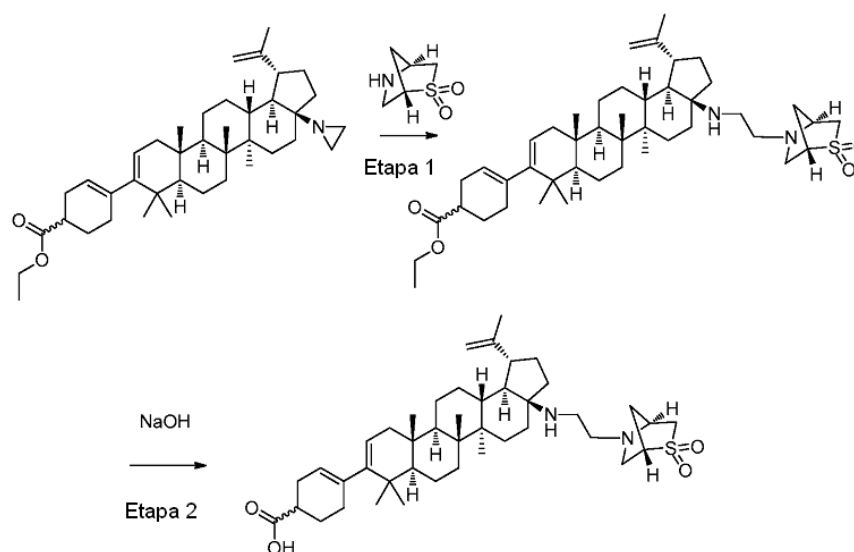
Etapa 4. Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



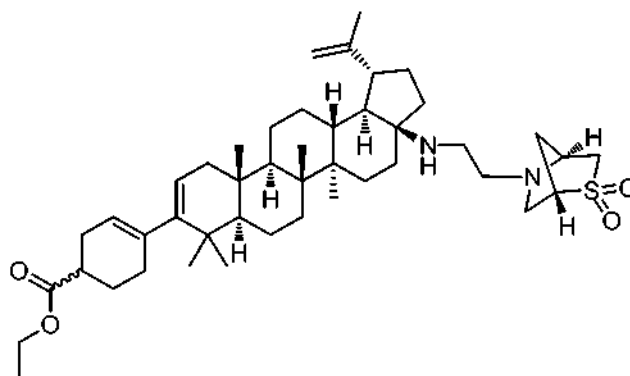
A una solución de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,0152 g, 0,022 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió NaOH (1 N) (0,2 ml, 0,200 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 5 h y a continuación se enfrió a ta, se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 8). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA (9,1 mg, 0,012 mmol, 55 % de rendimiento). LCMS: m/e 659,7 (M + H)⁺, 1,59 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, Ácido acético-d₄) δ = 5,41 (s a, 1H), 5,27 - 5,23 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,23 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,77 - 3,51 (m, 4H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,05 - 0,97 (m, 6H), 0,95 (s, 3H), 2,44 - 0,91 (m, 30H).

Ejemplo B2

Preparación de ácido 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico, TFA



Etapa 1. Preparación de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo



5

A un vial de cierre hermético que contenía una suspensión de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (0,05 g, 0,085 mmol) en THF (1 ml) se añadieron DIEA (0,089 ml, 0,510 mmol) y 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (0,047 g, 0,255 mmol). El vial se cerró herméticamente y la suspensión se calentó a 100 °C. Después de calentar la mezcla durante 16 h, se enfrió a ta, se diluyó con 1,4-dioxano y metanol y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 8) para dar el compuesto del título con impurezas remanentes (29 mg total) que se llevó a la siguiente etapa para purificación. LCMS: m/e 735 (M + H)⁺, 2,08 min (procedimiento 5).

Etapa 2. A la solución en bruto de 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de etilo (29 mg) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió NaOH (1 N) (0,2 ml, 0,200 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante 15 h, y a continuación, se enfrió a ta, se diluyó con 1,4-dioxano y metanol, y se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 9). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida. El compuesto se purificó una segunda vez por HPLC preparativa (procedimiento 10) para dar el compuesto del título (4,7 mg, 5,7 μmol, 6,7 % de rendimiento en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 707,6 (M + H)⁺, 1,72 min (procedimiento 5). RMN ¹H (500 MHz, ácido acético-d₄) δ = 5,38 (s a, 1H), 5,27 - 5,19 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 3,05 (m, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 2,41 - 0,84 (m, 37H).

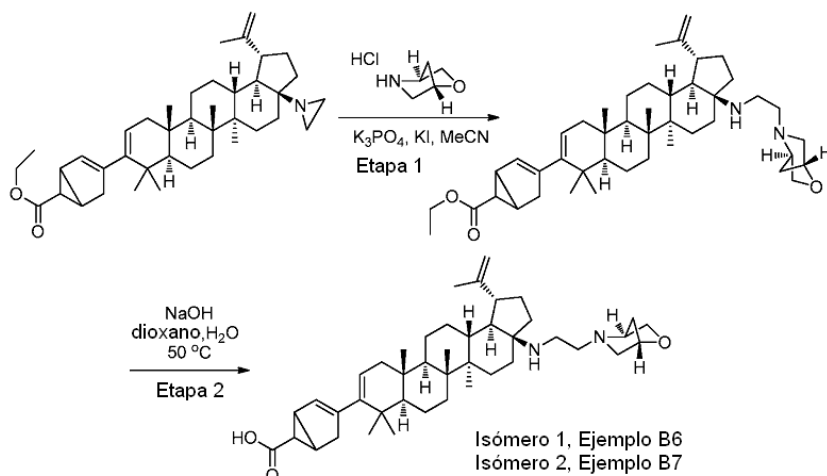
Etapa 4. A una solución de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo (28 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió hidróxido sódico (1 N) (0,149 ml, 0,149 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C. Después de calentar la mezcla durante 16 h, se enfrió a ta y se acidificó por adición de 1 ml de HCl 1 N. A

continuación se añadió agua hasta que se formaron sólidos. Los sólidos se recogieron por filtración, se disolvieron en 1,4-dioxano y metanol y se purificaron por HPLC preparativa (procedimiento 12) para proporcionar ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico en forma de dos isómeros diferentes (isómero 1, 16,5 % e isómero 2, 11,5 %).

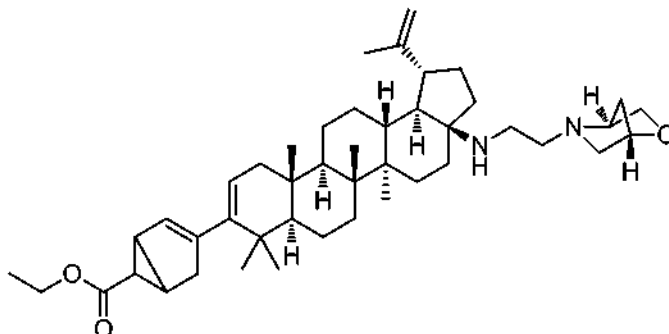
Ejemplo B4: Isómero 1: MS: m/e 705,6 (M + H)⁺, 2,393 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,83 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,42 - 3,08 (m, 6H), 3,07 - 2,71 (m, 4H), 2,69 - 2,54 (m, 3H), 2,42 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,28 (td, J = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 2,24 - 1,84 (m, 7H), 1,72 (s, 4H), 1,65 - 1,28 (m, 14H), 1,14 (s a, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (m, 9H), 0,86 (s, 3H). Ejemplo B5: Isómero 2: MS: m/e 705,6 (M + H)⁺, 2,638 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,89 (s, 1H), 5,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,47 - 3,17 (m, 5H), 3,15 - 2,85 (m, 5H), 2,82 - 2,57 (m, 3H), 2,44 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 2,16 - 1,90 (m, 6H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,67 - 1,24 (m, 14H), 1,14 (s, 6H), 1,12-1,03 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ejemplo B6 y Ejemplo B7

Preparación de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico (isómero 1 e isómero 2).



Etapa 1 - Preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento que se ha descrito anteriormente para la preparación de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2,2-dioxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo, usando clorhidrato de (1S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano racémico como reactivo. MS: m/e 685,6 (M + H)⁺, 2,83 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,80 (s a, 1H), 5,51 - 5,37 (m, 1H), 4,73 (d, J =

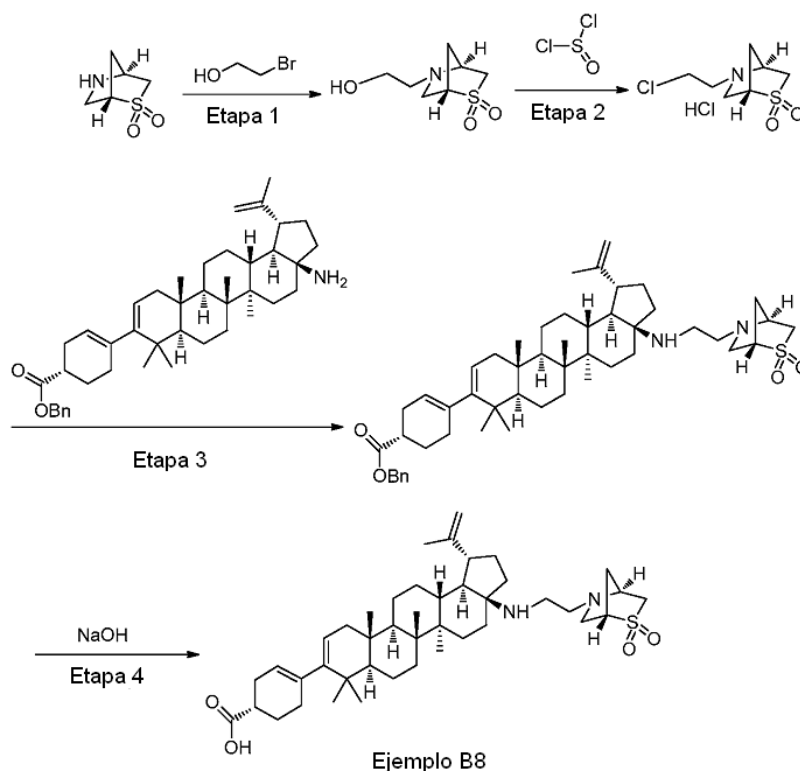
2,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, $J = 2,3, 1,5$ Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 3,50 (s, 1H), 2,95 (dd, $J = 9,8, 1,5$ Hz, 1H), 2,95 - 2,40 (m, 8H), 2,18 (dt, $J = 6,5, 3,3$ Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 6H), 1,71 (s, 3 Hz, 1,68 - 1,31 (m, 9H), 1,30 - 1,10 (m, 10H), 1,08-0,8 (m, 16).

- 5 Etapa 2 - Se preparó 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo a partir de 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo usando las condiciones que se han descrito anteriormente en la etapa 4 de la preparación de ácido 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de dos isómeros diferentes (isómero 1, 29,5 % e isómero 2, 22,01 %) después de purificación por HPLC preparativa (procedimiento 11).

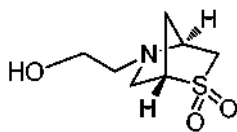
- 15 Ejemplo B6: Isómero 1: MS: m/e 657,55 ($M + H$)⁺, 2,663 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 5,79 (s, 1H), 5,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,21 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 3,76 - 3,28 (m, 5H), 2,90 (dd, $J = 18,2, 5,6$ Hz, 1H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,33 (td, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,27 - 1,93 (m, 7H), 1,91 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,64 - 1,21 (m, 14H), 1,2-1,16 (m, 1H), 1,14 - 1,09 (m, 3H), 1,02 (m, 7H), 0,95 - 0,88 (m, 3H), 0,76 (s, 3H).
- 20 Ejemplo B7: Isómero 2: MS: m/e 657,55 ($M + H$)⁺, 2,696 min (procedimiento 6). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6,01 (s, 1H), 5,53 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,21 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,74 - 3,17 (m, 5H), 2,94 (dd, $J = 17,1, 6,3$ Hz, 1H), 2,84 - 2,32 (m, 2H), 2,28 - 1,78 (m, 10H), 1,70 (s, 3H), 1,66 - 1,24 (m, 13H), 1,20 (d, $J = 3,3$ Hz, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 3H), 1,01 (d, $J = 4,5$ Hz, 6H), 0,97 - 0,93 (m, 1H), 0,65 (s, 3H).

25 Ejemplo B8

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico.

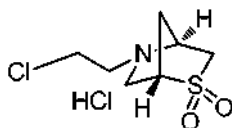


- 30 Etapa 1. Preparación de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-hidroxietil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



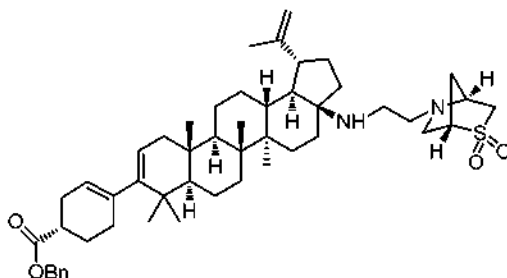
- Una mezcla de 2,2-dióxido de (1S,4S)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (65 mg, 0,442 mmol), fosfato potásico (375 mg, 1,766 mmol), 2-bromoetanol (221 mg, 1,766 mmol) y yoduro potásico (147 mg, 0,883 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó hasta 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó en gel de sílice con 0-15 % de metanol/acetato de etilo para proporcionar el producto del título (60 mg, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 192,07 (M + H)⁺, 0,87 min (procedimiento 2)

Etapla 2. Preparación de clorhidrato de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano



- Una mezcla de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-hidroxiethyl)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (80 mg, 0,418 mmol) y cloruro de tionilo (0,153 ml, 2,092 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS: m/e 210,02 (M + H)⁺, 1,76 min (procedimiento 2).

- Etapla 3. Preparación de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo



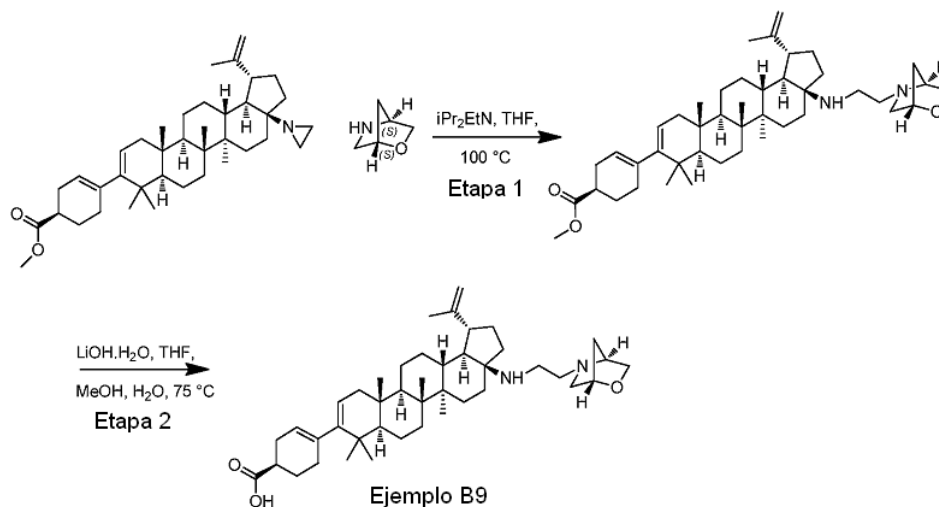
- Una mezcla de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (10 mg, 0,016 mmol), 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (3,36 mg, 0,016 mmol), fosfato potásico (17,01 mg, 0,080 mmol) y yoduro potásico (5,32 mg, 0,032 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación y se purificó por HPLC para proporcionar el producto deseado (5 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 797,8 (M + H)⁺, 2,31 min (procedimiento 5).

- Etapla 4. Una mezcla de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (5 mg, 6,27 μmol) e hidróxido sódico (0,063 ml, 0,063 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico (2,2 mg, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS: m/e 707,8 (M + H)⁺, 1,82 min (procedimiento 5). RMN ¹H (400 MHz, Acético) δ 5,37 (s a, 1H), 5,22 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,10 (s a, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 3H), 3,28 - 3,00 (m, 5H), 2,93 - 2,75 (m, 1H), 2,56 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,32 (s a, 2H), 2,23 - 1,10 (m, 26H), 1,72 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

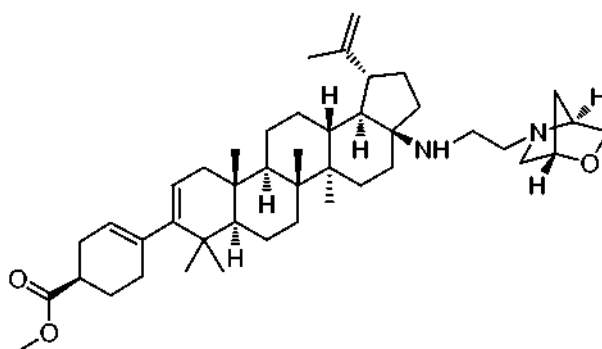
Ejemplo B9

Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico.



Etapa 1. Preparación de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo, 2 TFA



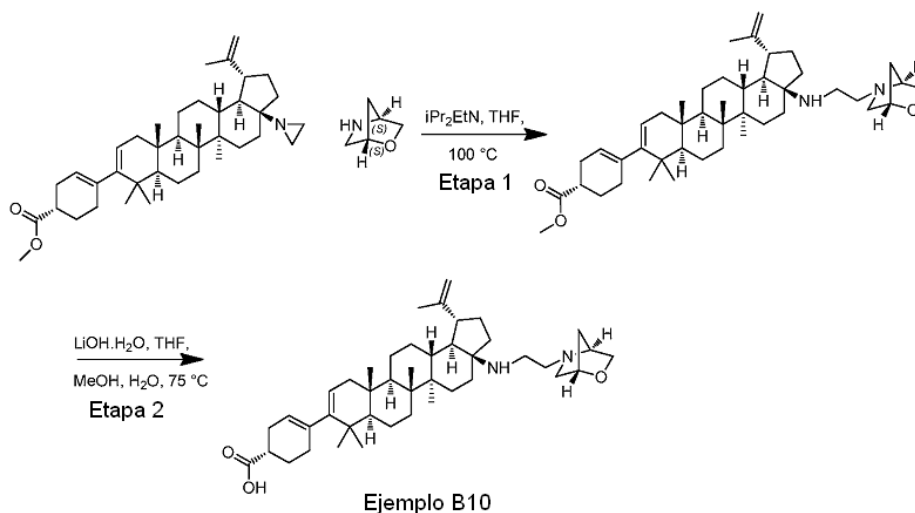
A una mezcla de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (50 mg, 0,077 mmol), tamices moleculares de 4 Å (100 mg, 0,077 mmol) y N,N-diisopropiletil amina (0,094 ml, 0,538 mmol) en THF (2 ml) se añadió (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (52,2 mg, 0,385 mmol). La reacción se agitó a 100 °C. Después de 70 h, la reacción se enfrió a ta, se purificó por HPLC preparativa usando el procedimiento 15 de HPLC preparativa y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (47,2 mg, 0,048 mmol, 62,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 749,6 (M + H)⁺, 4,62 min (procedimiento 9). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,75 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 5H), 5,35 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,27 (s a, 1H), 4,18 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,28 (m, 3H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,34 (s a, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 4H), 2,10 - 1,80 (m, 6H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,64 - 1,23 (m, 12H), 1,07 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapa 2. A una solución de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (47,2 mg, 0,048 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio 1 N (0,193 ml, 0,193 mmol). La reacción se agitó a 75 °C. Después de 3 h la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en THF (2 ml)/H₂O (150 ml), se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 15 de HPLC preparativa y se secó al vacío para dar ácido (R)-4-((1R, 3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico (32,9 mg, 0,036 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 659,5 (M + H)⁺, 4,14 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 5,33 (s a, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s a, 1H), 3,73 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 3,23 - 2,96 (m, 5H), 2,88 - 2,63 (m, 2H), 2,58 - 2,40 (m, 1H), 2,35 - 2,09 (m, 5H), 2,08 - 1,90 (m, 8H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,71 (s, 3H),

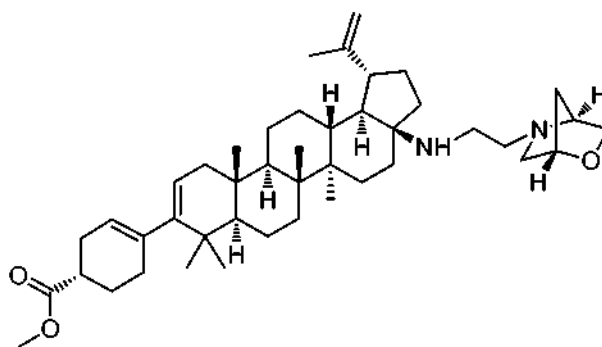
1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 8H), 1,41 - 1,36 (m, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Ejemplo B10

Preparación de ácido (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico.



Etapa 1. Preparación de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo.



A una mezcla de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((aziridin-1-il)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (50 mg, 0,077 mmol), tamices moleculares de 4 Å (100 mg, 0,077 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,094 ml, 0,538 mmol) en THF (2 ml) se añadió (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (52,2 mg, 0,385 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C. Después de 70 h, la reacción se enfrió a ta, se purificó por HPLC preparativa usando el procedimiento 15 de HPLC preparativa y se secó al vacío a 50 °C para dar el compuesto del título (27,9 mg, 0,029 mmol, 37,1 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 749,6 (M + H)⁺, 4,65 min (procedimiento 9). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,90 (s a, 3H), 7,44 - 7,29 (m, 5H), 5,35 (s a, 1H), 5,20 - 5,09 (m, 3H), 4,78 (s a, 1H), 4,67 (d, J = 18,1 Hz, 2H), 4,27 (s a, 1H), 4,18 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 3,53 - 3,26 (m, 4H), 2,87 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,34 (s a, 2H), 2,15 (s a, 5H), 2,07 - 1,89 (m, 5H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,63 - 1,21 (m, 13H), 1,07 (s a, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,89 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

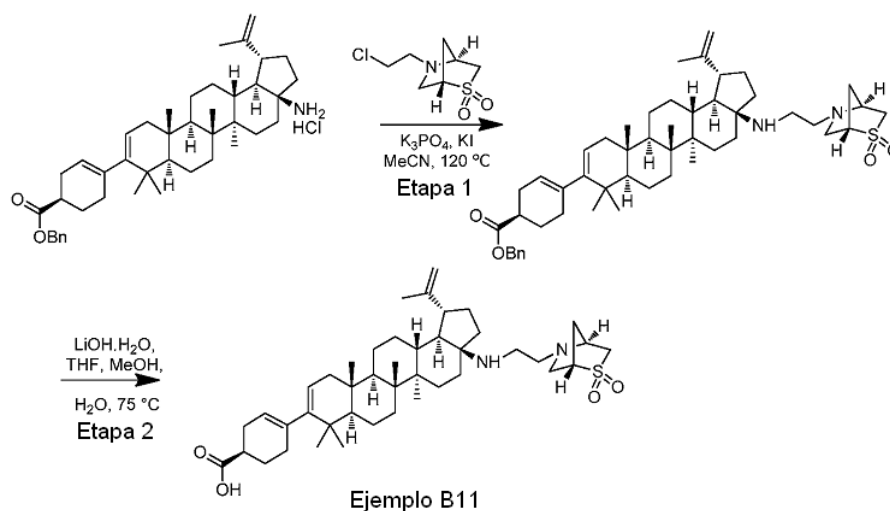
Etapa 2. A una solución de (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo en THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio 1 N (0,115 ml, 0,115 mmol). La reacción se agitó a 75 °C. Después de 3 h la mezcla de reacción se concentró y el material en bruto se disolvió en THF (2 ml)/H₂O (150 ml) y se purificó por

HPLC preparativa en fase inversa usando el procedimiento 15 de HPLC preparativa y se secó al vacío para dar ácido

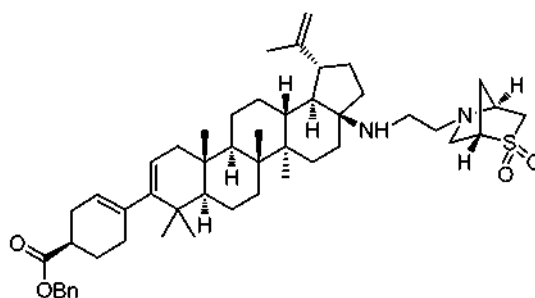
(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-octadecahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)ciclohex-3-enocarboxílico (21 mg, 0,023 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 659,5 (M + H)⁺, 34,14 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃:METANOL-d₄ 1:1) δ 5,33 (s a, 1H), 5,17 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s a, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,75 (s a, 1H), 3,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 4H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 2,53 - 2,42 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 2,16 (s a, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 8H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,61 - 1,33 (m, 12H), 1,30 (dd, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 1,24 (s a, 1H), 1,20 - 1,14 (m, 1H), 1,12 - 1,09 (m, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

Ejemplo B11

Preparación de ácido (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico.



Etapla 1. Preparación de (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo.



En un matraz de presión media de 15 ml se añadió (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (70 mg, 0,112 mmol), ácido fosfórico, sal potásica (119 mg, 0,561 mmol), 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (70,6 mg, 0,337 mmol) y yoduro potásico (55,9 mg, 0,337 mmol). La mezcla sólida se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 15 min y se llenó con N₂(g). Se añadió acetonitrilo (3 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C. Después de 22 h, la mezcla de reacción cremosa resultante se enfrió a ta y se filtró. La pasta de color amarillo claro obtenida se lavó con DCM (25 ml). El filtrado líquido se concentró para dar un producto en bruto en forma de un sólido de color pardo claro que se purificó por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 15 de HPLC preparativa para dar el compuesto del título (67,2 mg, 0,062 mmol, 55,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 797,6 (M + H)⁺, 4,68 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,42 - 7,32 (m, 5H), 5,35 (s a, 1H), 5,18 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,37 (dd, J = 13,4, 2,7 Hz, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 3,07 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,2, 3,2 Hz, 1H), 2,93 -

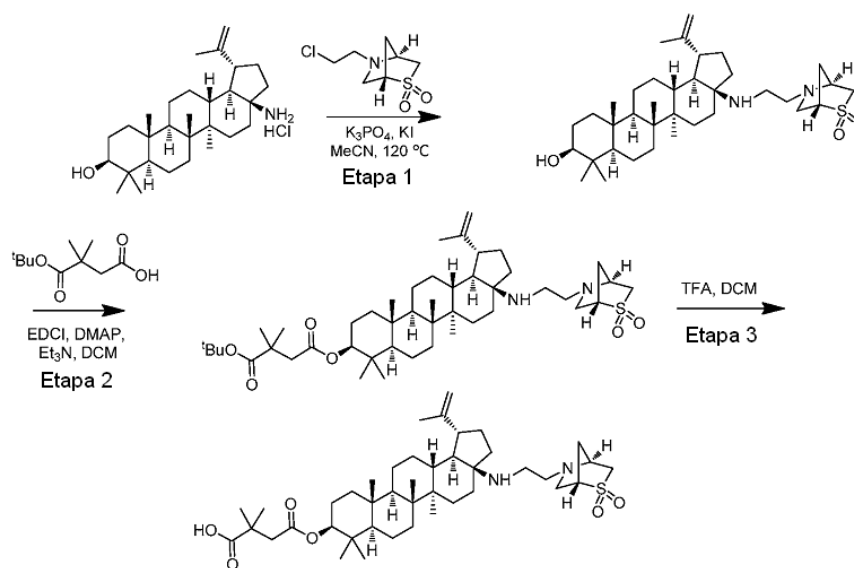
2,74 (m, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,45 - 2,29 (m, 8H), 2,27 - 2,11 (m, 4H), 2,07 - 1,88 (m, 6H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 (s a, 1H), 1,60 - 1,42 (m, 8H), 1,38 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,31 (s a, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H). RMN ^{13}C (101 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ 175,7, 148,1, 147,2, 139,3, 136,2, 128,5, 128,1, 128,0, 122,6, 121,0, 111,4, 77,2, 70,5, 66,1, 61,5, 60,7, 56,2, 53,0, 52,7, 49,3, 49,2, 48,8, 44,8, 42,1, 41,7, 40,83 - 40,72, 40,7, 39,0, 37,5, 36,9, 36,1, 33,8, 32,8, 31,6, 29,6, 28,3, 27,7 (s a, 1C), 27,70 - 27,57, 25,9, 25,8, 25,2, 21,5, 20,9, 19,6, 19,4, 16,4, 16,1, 14,5.

Etapa 2. A una solución de (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxilato de bencilo (65,2 mg, 0,082 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio 3 N (0,136 ml, 0,409 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 h y a continuación se enfrió a ta. El contenido de la reacción se sometió a purificación por HPLC en fase inversa usando el procedimiento 6 de HPLC preparativa y se secó al vacío para dar ácido

(R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-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)ciclohex-3-enocarboxílico (48,2 mg, 0,049 mmol, 59,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 707,5 ($M + H$)⁺, 4,07 min (procedimiento 8). RMN ^1H (400 MHz, *CDCl3*:*METANOL-d* 1:1) δ 5,33 (s a, 1H), 5,21 - 5,13 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 3,16 (dd, $J = 11,4$, 3,8 Hz, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,58 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,48 (ddt, $J = 17,4$, 6,1, 2,9 Hz, 1H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 5H), 1,87-1,72 (m, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,68 - 1,53 (m, 5H), 1,52 - 1,37 (m, 7H), 1,34 (s, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).

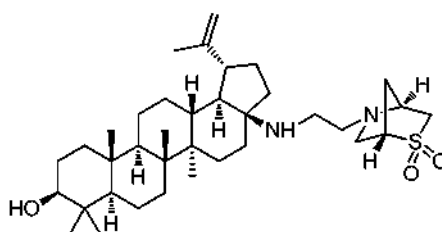
Ejemplo B12

Preparación de ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico.



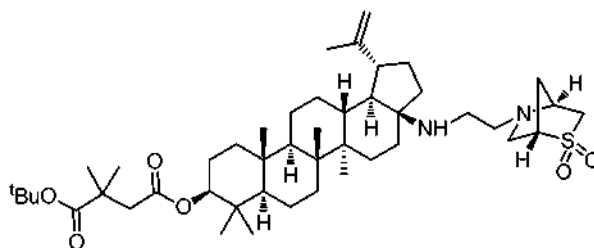
Ejemplo B12

Etapa 1. Preparación de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-(((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)amino)etil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano.



Se combinaron (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-amino-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ol, HCl (350 mg, 0,754 mmol), 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-cloroetil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, HCl (278 mg, 1,131 mmol), ácido fosfórico, sal potásica (800 mg, 3,77 mmol) y yoduro potásico (376 mg, 2,262 mmol) en un matraz de presión media. El matraz de reacción se evacuó en un horno de vacío a 50 °C durante 15 min y se llenó con N₂(g) y a continuación se cargó con acetonitrilo (10 ml). La suspensión resultante se agitó a 120 °C. Después de 48 h, la reacción se enfrió a ta. El sólido formado se retiró por filtración y se lavó varias veces con DCM (100 ml). El filtrado líquido se lavó con H₂O (25 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido de color pardo. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (40 g, eluyendo con 0 % de B a 50 % de B durante 5 volúmenes de columna y a continuación se mantuvo a un 50 % durante 20 volúmenes de columna; disolvente A = hex, disolvente B = EtOAc) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,25 g, 0,416 mmol, 55,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 601,4 (M + H)⁺, 3,00 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,41 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 13,0, 3,4 Hz, 1H), 2,87 - 2,82 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,60 (td, J = 10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 2H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,87 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,76 (dd, J = 12,0, 8,3 Hz, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,67 - 1,64 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 8H), 1,47 - 1,36 (m, 5H), 1,33 - 1,25 (m, 4H), 1,22 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,91 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 0,84 (s, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ 150,9, 109,3, 78,9, 77,2 (s a, 1C), 62,6, 60,9, 55,7, 55,3, 53,6, 51,7, 50,5, 49,8, 47,4, 42,0, 40,9, 40,1, 38,9, 38,7, 37,2, 36,7, 35,5, 34,3, 30,1, 28,4, 28,0, 27,4, 26,7, 25,1, 21,0, 19,6, 18,3, 16,1, 15,4, 14,4.

Etapa 2. Preparación de 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo y 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo).

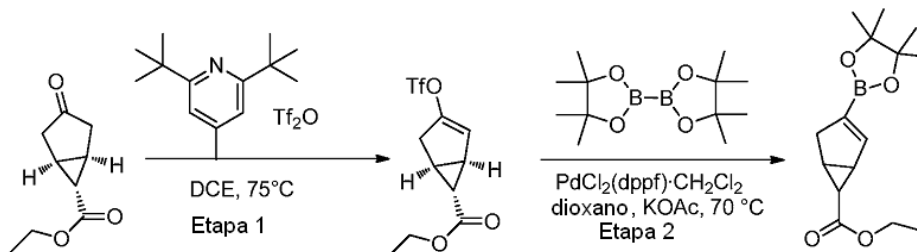


A una solución de 2,2-dióxido de (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-hidroxi-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-3a-il)amino)etil)-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (73 mg, 0,121 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,063 ml, 0,364 mmol), ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dimetil-4-oxobutanoico (49,1 mg, 0,243 mmol) (preparado como se describe en el documento de Patente WO 2004014881), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,5 mg, 0,243 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (29,7 mg, 0,243 mmol). La mezcla de solución resultante se agitó a ta. Después de 3,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ al 10 % y solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (12 g, eluyendo con DCM:MeOH 97:3) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (83,2 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LC/MS: m/e 785,6 (M + H)⁺, 4,15 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,71 (s a, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,48 (dd, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,89 (s a, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,40 (dd, J = 13,0, 2,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,20 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 2,86 (s a, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,02 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,66 - 1,50 (m, 7H), 1,43 (s, 11H), 1,42 - 1,30 (m, 6H), 1,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,84 (s, 6H), 0,83 (s, 3H), 0,78 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

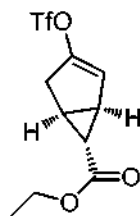
Etapa 3. A una solución de 2,2-dimetilsuccinato de 1-terc-butilo y 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-ilo) (55,2 mg, 0,070 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta y se volvió de color púrpura/rojo. Después de 1 h, TLC (DCM:MeOH 95:5) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con DCE (2 ml) y se concentró hasta un sólido de color rojo. El material en bruto se disolvió de nuevo en DCM (0,5 ml). Se añadió que Et₂O para producir un precipitado que se filtró y se lavó con Et₂O para dar ácido 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-dióxido-2-tia-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)etil)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentametil-1-(prop-1-en-2-il)icosahidro-1H-ciclopenta[a]crisen-9-il)oxi)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico en forma de un sólido de color blanquecino (9,5 mg, 18,8 % de rendimiento). LC/MS: m/e 729,5 (M + H)⁺, 3,49 min (procedimiento 8). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,79 (s a, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,49 - 3,31 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 3H), 3,11 - 2,91 (m, 4H), 2,79 (s a, 1H), 2,72 - 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,56 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,28 (s a,

1H), 1,93 (s a, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,69 - 1,49 (m, 9H), 1,48 - 1,40 (m, 3H), 1,35 (s a, 2H), 1,31 (s a, 3H), 1,30 (s a, 3H), 1,09 (s a, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 2H), 0,86 (s a, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 - 0,73 (m, 1H).

Preparación de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)biciclo[3.1.0]hex-2-eno 6-carboxilato de etilo



5 Etapa 1: Preparación de (1S,5S,6R)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó con un 34,5 % de rendimiento siguiendo el procedimiento que se describe en el documento de Patente WO 2012/003497, usando (±)-(1R,5S,6R)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (fragmento racémico a menos que se indique de otro modo) como reactivo. Y se preparó (±)-(1R,5S,6R)-3-oxobiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo siguiendo los procedimientos que se describen en el documento de Patente WO 2011/075515. MS: m/e 301,05 (M + H)⁺, 2,689 min (procedimiento 8) RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 2H), 3,01 (ddd, J = 18,1, 7,2, 1,8 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,41 (dc, J = 7,1, 2,6 Hz, 1H), 2,19 (td, J = 7,2, 3,3 Hz, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 1H), 1,30 - 1,20 (m, 3H), RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -73,22 (s, 3F).

Etapa 2: El compuesto del título se preparó con rendimiento cuantitativo siguiendo el procedimiento que se describe en la etapa 2 para la preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[3.3]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, usando (±)-(1S,5S,6R)-3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carboxilato de etilo como reactivo. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,67 (c, J = 2,0 Hz, 1H), 4,27 - 3,98 (m, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,54 - 2,41 (m, 1H), 2,28 (td, J = 6,2, 3,3 Hz, 1H), 1,33 - 1,15 (m, 16H).

20 Datos de biología para los ejemplos

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

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

Ensayo de cultivo celular de VIH - se obtuvieron células MT-2 y células 293T del Programa de Investigación y Reactivos de Referencia de SIDA del NIH. Las células MT-2 se propagaron en medio RPMI 1640 complementado con un 10 % de suero bovino fetal inactivado térmicamente, 100 μg/ml de penicilina G y hasta 100 unidades/ml de estreptomicina. Las células 293T se propagaron en medio DMEM complementado con un 10 % de suero bovino fetal (FBS) inactivado térmicamente, 100 unidades/ml de penicilina G y 100 μg/ml de estreptomicina. El clon de ADN proviral de NL₄₋₃ se obtuvo del Programa de Investigación y Reactivos de Referencia de SIDA del NIH. Un virus NL₄₋₃ recombinante, en el que una sección del gen nef de NL₄₋₃ se reemplazó con el gen de *Renilla luciferase*, se usó como virus de referencia. Además, el resto P373 de Gag se convirtió en P373S. En resumen, el virus recombinante se preparó por transfección del clon proviral alterado de NL₄₋₃. Las transfecciones se realizaron en las células 293T usando LipofectAMINE PLUS de Invitrogen (Carlsbad, CA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El virus se valoró en las células MT-2 usando la actividad de la enzima luciferasa como marcador. La luciferasa se cuantificó usando el kit Dual Luciferase de Promega (Madison, WI), con modificaciones en el protocolo del fabricante. La solución de Lisis Pasiva diluida se mezcló previamente con el Reactivo de Ensayo de Luciferasa resuspendido y el Sustrato Stop & Glo resuspendido (proporción 2:1:1). Se añadieron cincuenta (50) μl de la mezcla a cada pocillo aspirado en las placas de ensayo y se midió inmediatamente la actividad de luciferasa en un Wallac TriLux (Perkin-

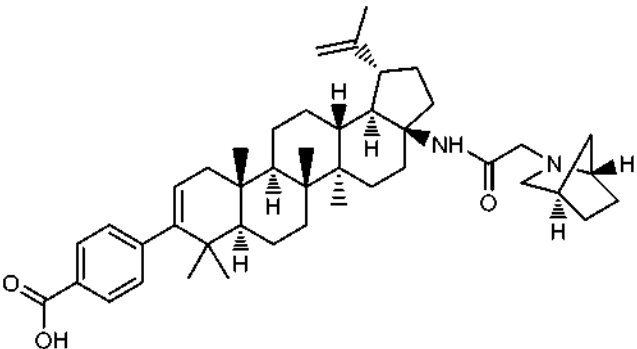
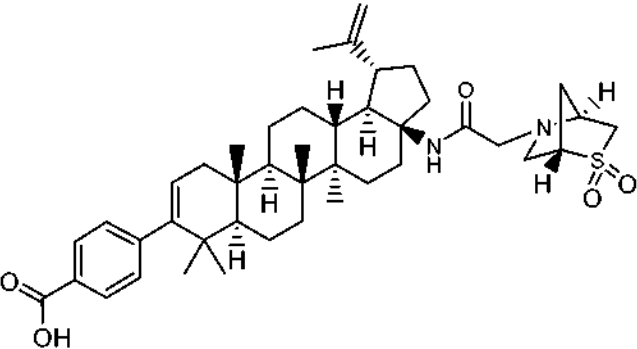
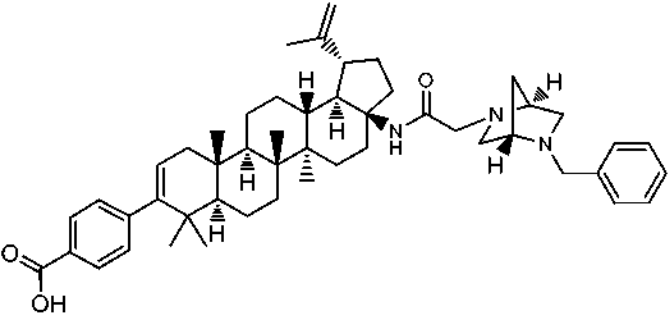
Elmer). Las actividades antivirales de los inhibidores frente a los virus recombinantes se cuantificaron por medición de la actividad de luciferasa en células infectadas durante 4-5 días con NLRLuc recombinantes en presencia de diluciones seriadas del inhibidor. Los datos de CE_{50} de los compuestos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 1 es la clave para los datos de la Tabla 2.

5 Resultados

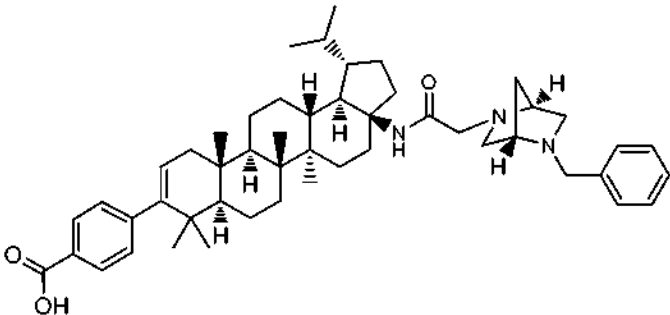
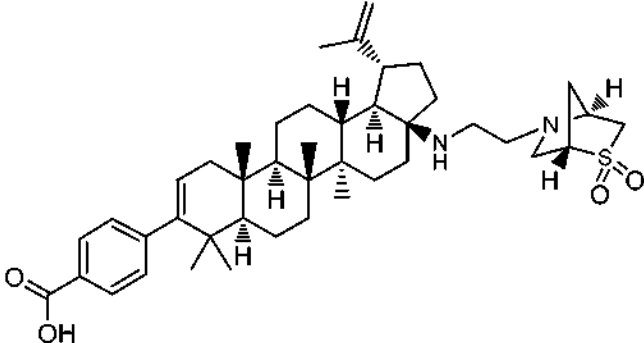
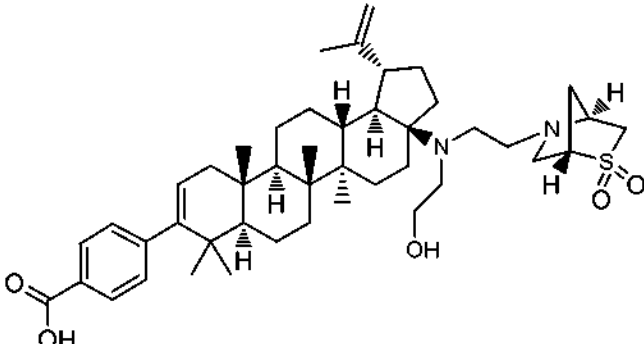
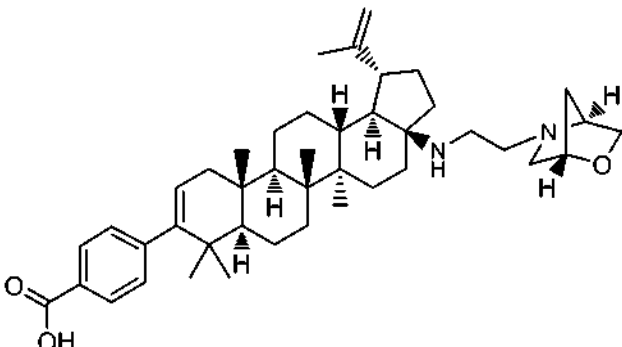
Tabla 1. Clave de datos biológicos para CE_{50}

Compuestos con $CE_{50} > 0,1 \mu M$	Compuestos con $CE_{50} < 0,1 \mu M$
Grupo "B"	Grupo "A"

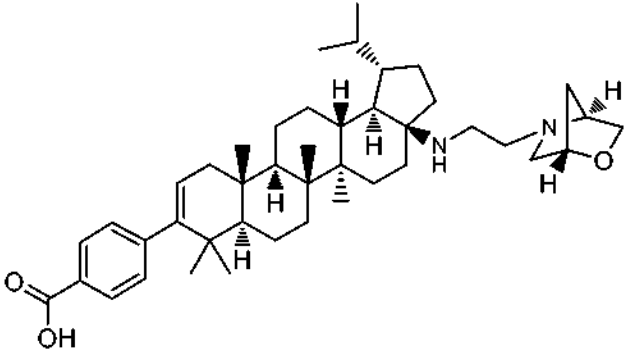
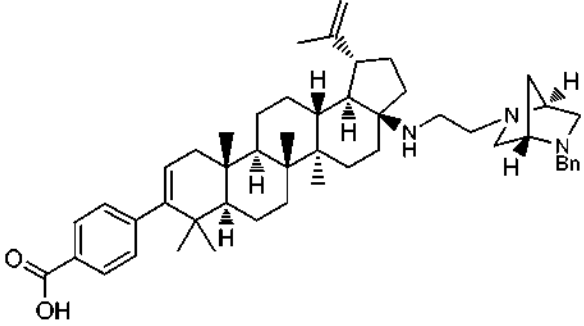
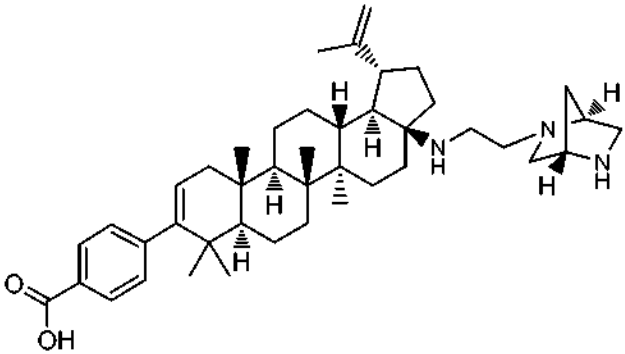
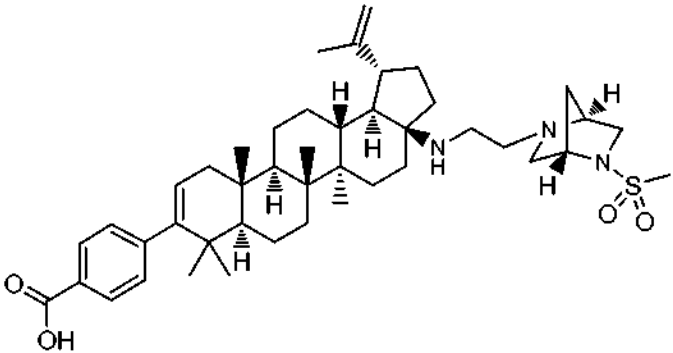
Tabla 2

Ejemplo n.º	Estructura	CE_{50} (μM)
1		3,65E-03
2		1,93E-03
3		A

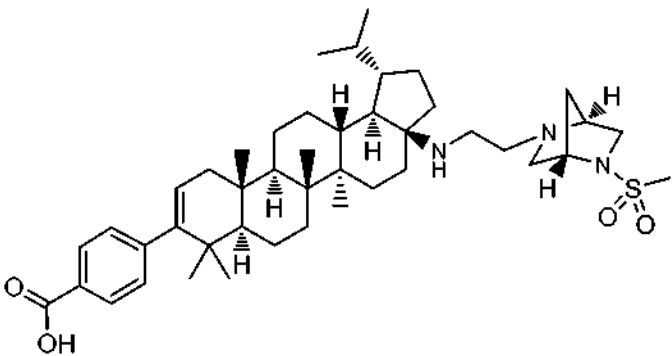
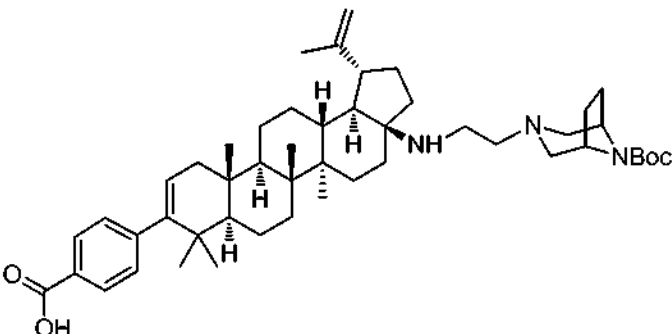
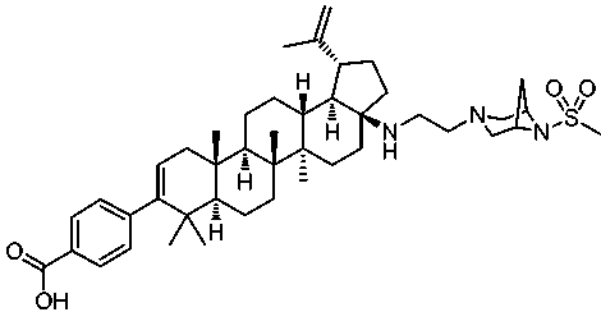
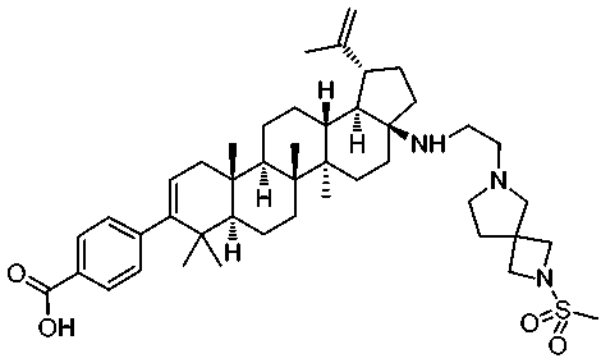
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
4		A
5		A
6		A
7		A

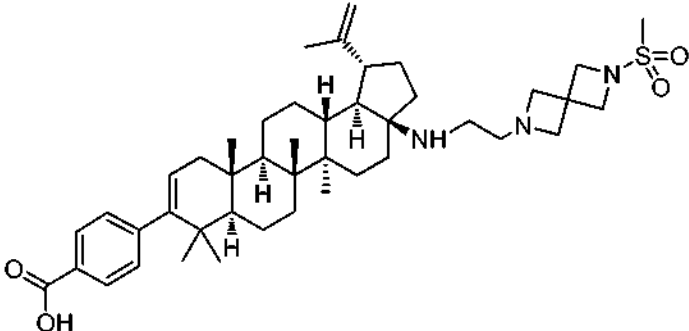
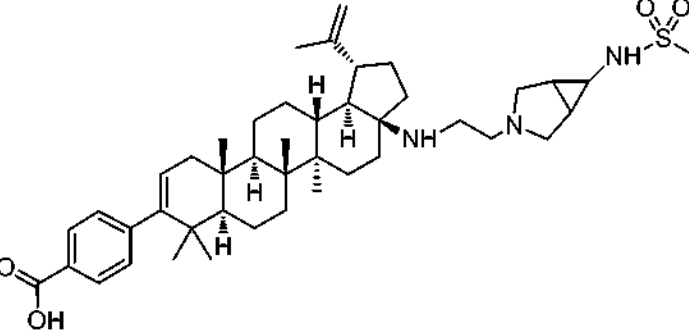
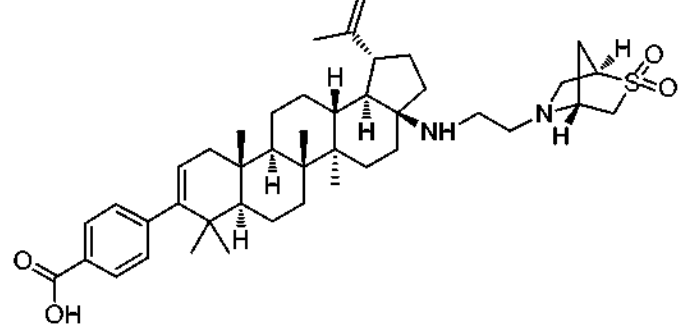
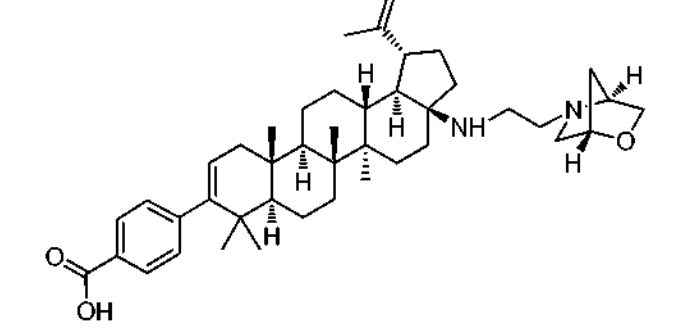
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
8		A
9		6,09E-03
10		1,21E-03
11		A

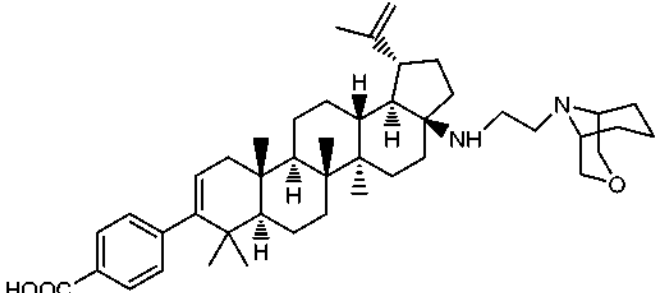
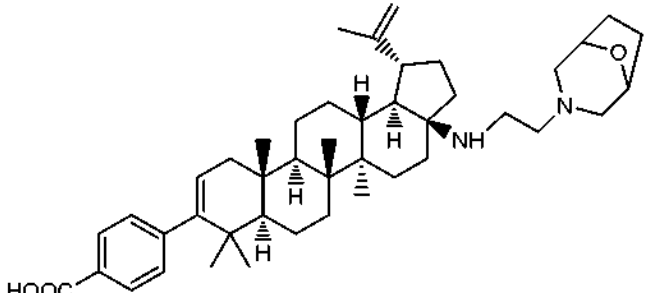
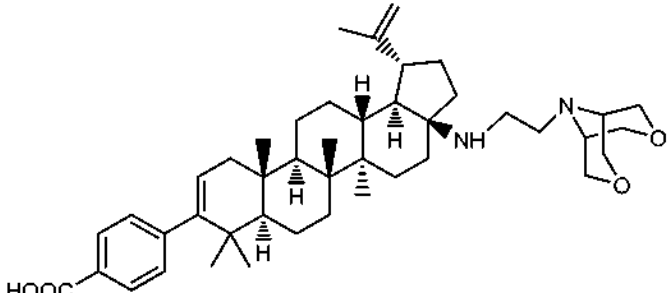
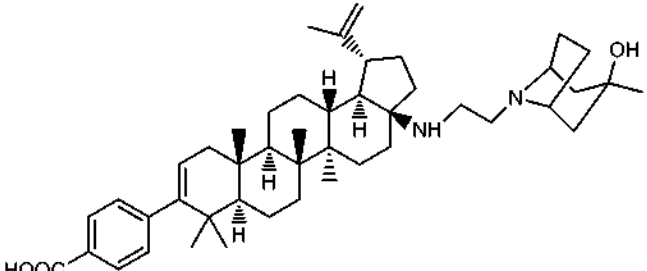
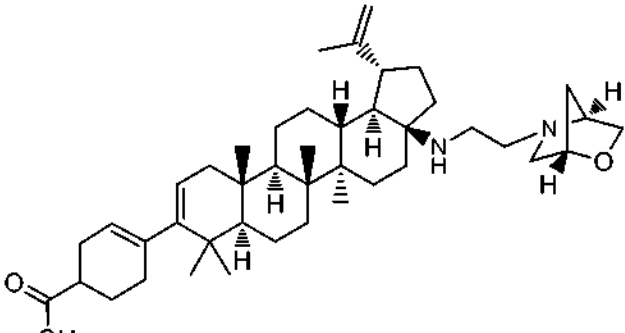
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
12		A
13		B
14		3,24E-03
15		1,65E-03

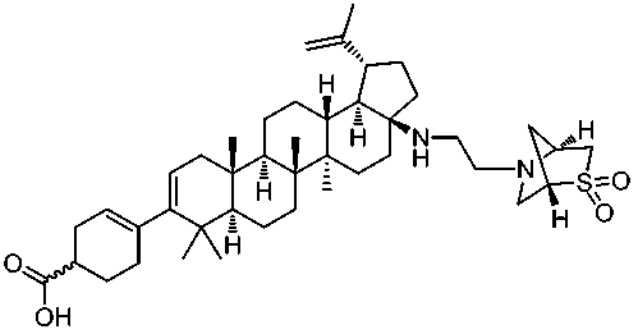
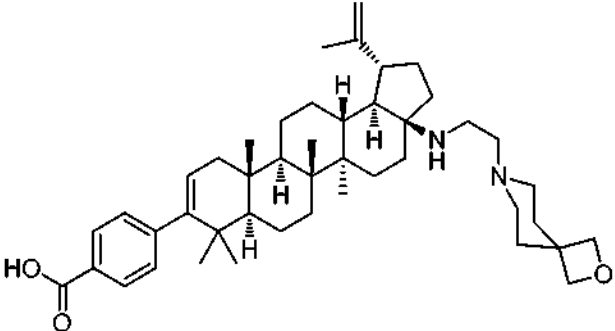
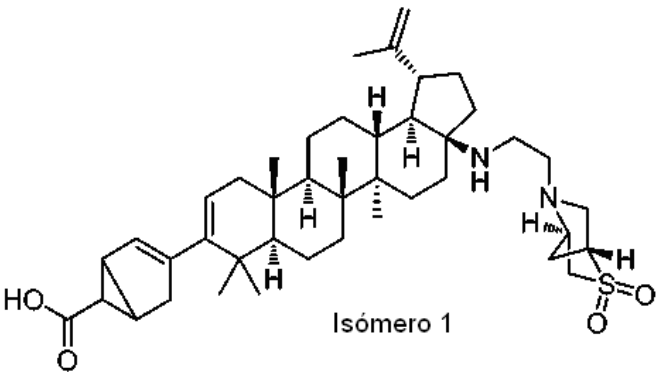
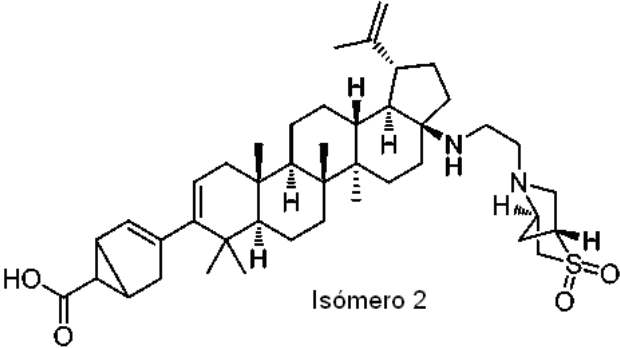
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
16		1,64E-03
17		A
18		A
19		A

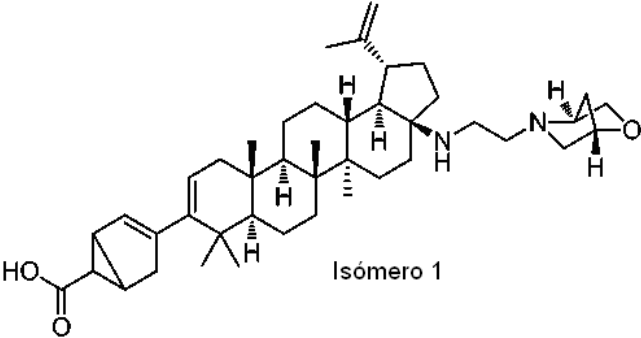
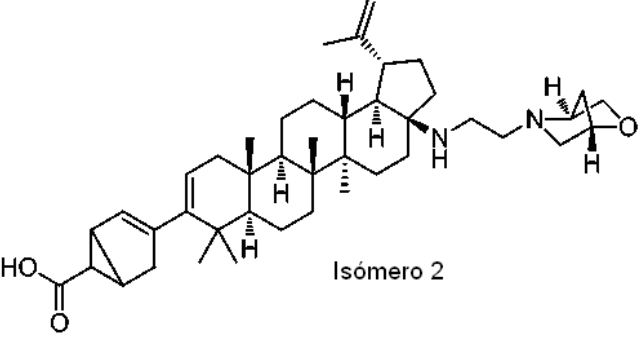
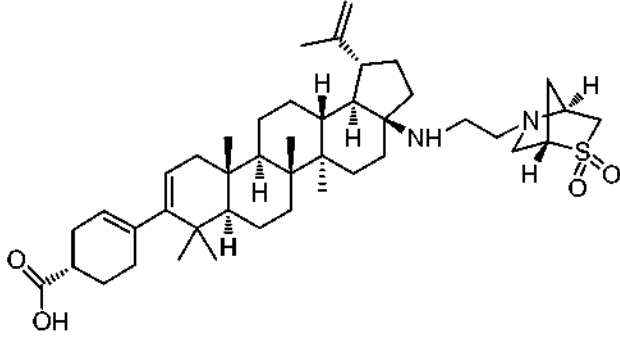
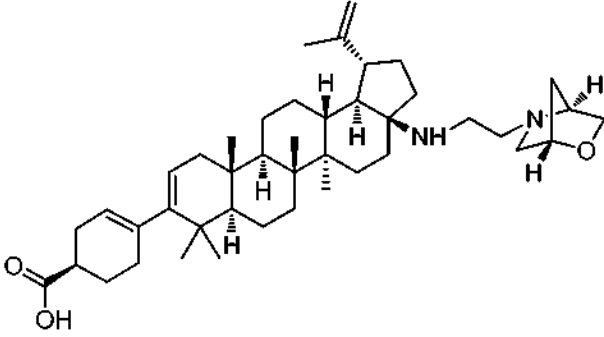
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
A1		0,03
A2		0,071
A3		0,083
A4		8,80E-03
B1		A

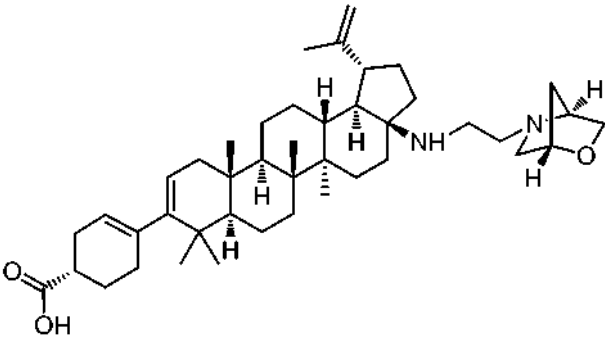
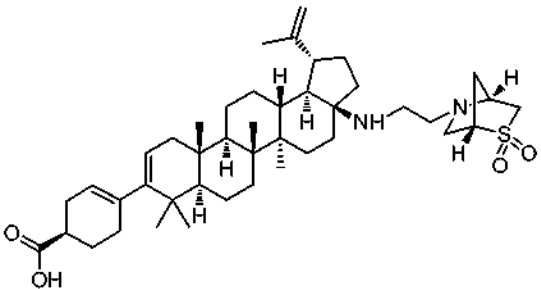
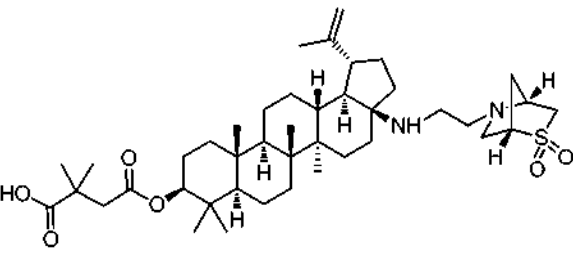
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
B2		1,18E-03
B3		3,82E-03
B4	 Isómero 1	A
B5	 Isómero 2	A

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
B6	 Isómero 1	1,42E-03
B7	 Isómero 2	2,28E-03
B8		1,30E-03
B9		1,69E-03

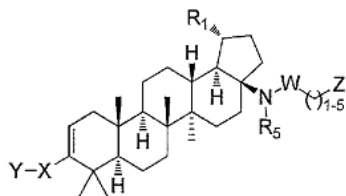
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	CE50 (µM)
B10		A
B11		A
B12		A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:

un compuesto de Fórmula I

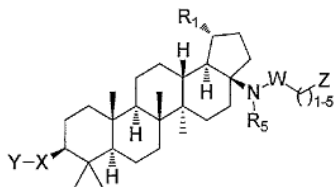


Fórmula I

;

5

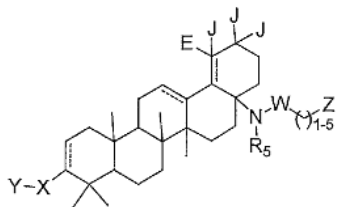
un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

;

y
un compuesto de Fórmula III



Fórmula III

;

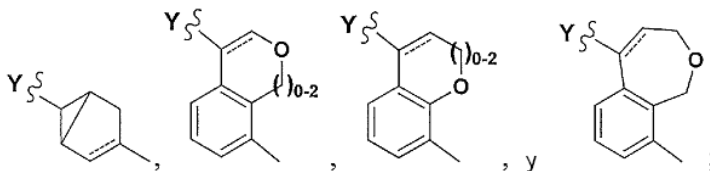
10

en las que R₁ es isopropenilo o isopropilo;

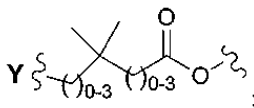
J y E son cada uno independientemente -H o -CH₃, y E está ausente cuando el doble enlace está presente;

X se selecciona entre el grupo de anillo de fenilo, heteroarilo, anillo de cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquenilo C₄₋₈, espirocicloalquilo C₄₋₉, espirocicloalquenilo C₄₋₉, oxacicloalquilo C₄₋₈, dioxacicloalquilo C₄₋₈, oxacicloalquenilo C₆₋₈, dioxacicloalquenilo C₆₋₈, ciclodialquenilo C₆, oxaciclodialquenilo C₆, oxaespirocicloalquilo C₆₋₉ y oxaespirocicloalquenilo C₆₋₉;

X también se puede seleccionar entre el grupo de:



y para los compuestos de fórmula II y III, X también puede ser



20

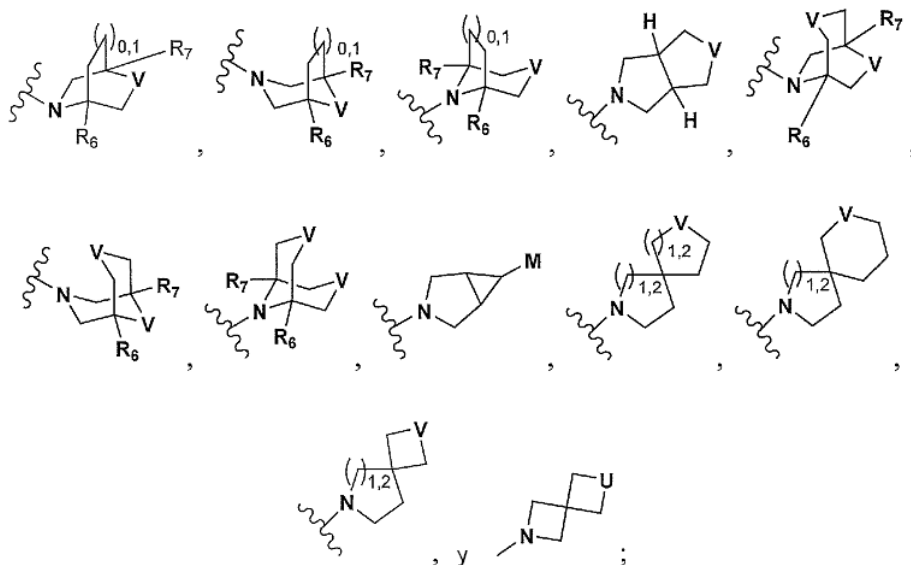
en la que X está sustituido con A, y A es al menos un miembro seleccionado entre el grupo de -H, -halo, -hidroxilo, -alquilo C₁₋₆, -alcoxi C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₁₋₆-COOR₂, -alquenil C₂₋₆-COOR₂, -alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -heteroarilo bicíclico-COOR₂;

Y se selecciona entre el grupo de -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -cicloalquil C₃₋₆-COOR₂, alquenil C₂₋₆-COOR₂, alquinil C₂₋₆-COOR₂, -alquil C₁₋₆-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -tetrazol, y -CONHOH,

en la que n = 1-6;

W es -CH₂ o -CO;

Z se selecciona entre el grupo de:



V se selecciona entre el grupo de -CR₈R₉-, -SO₂-, -O- y -NR₁₀-;

U se selecciona entre el grupo de -CR₈R₉-, -SO₂- y NR₁₀-;

M se selecciona entre el grupo de -CHR₈R₉-, -SO₂R₄-, -SO₂NR₃R₃-, -OH y -NR₁₀R₁₁-;

R₂ es -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido o -alquilo C₁₋₆ arilsustituido;

R₃ es -alquilo C₁₋₆, o -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido;

R₄ se selecciona entre el grupo de -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -cicloalquilo C₃₋₆, -arilo y -heteroarilo;

R₅ se selecciona entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido y -alquil C₁₋₆-OH;

R₆ y R₇ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -CO₂R₂, -CH₂OH, -CHF₂ y -CF₃;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂ u -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ y NR₂CONR₂R₂;

con la condición de que solo uno de R₈ y R₉ se pueda seleccionar entre el grupo de -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ y NR₂CONR₂R₂; y

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo de -H, -alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆ alquilsustituido, -alquil C₁₋₃arilo, alquil C₁₋₃heteroarilo, -CO₂R₂ y -SO₂R₃; con la condición de que solo uno de R₁₀ y R₁₁ se pueda seleccionar entre el grupo de -CO₂R₂ o -SO₂R₃, en los que los grupos aril- heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos y, en el caso de grupos heteroarilo, estos tienen en el anillo o anillos uno o más átomos seleccionados entre N, O y S y pueden estar unidos en cualquiera de un átomo de C o N del grupo heteroarilo y en los que los grupos heteroarilo incluyen un N-óxido del heteroarilo precursor, donde tal N-óxido es químicamente factible.

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

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es -fenilo o -cicloalqueno C₄₋₈.

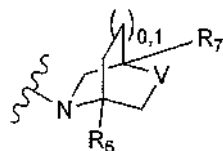
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que A es -H.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es -H.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es -COOR₂.

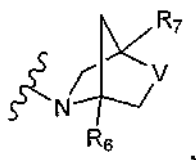
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y es -COOH.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_{10} es -alquil C_{1-3} arilo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho alquilarilo es alquilfenilo.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que alquilo es metilo.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es



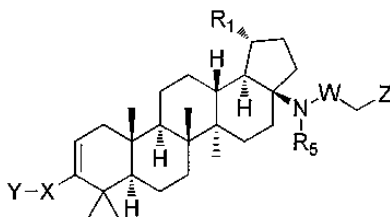
5

12. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Z es



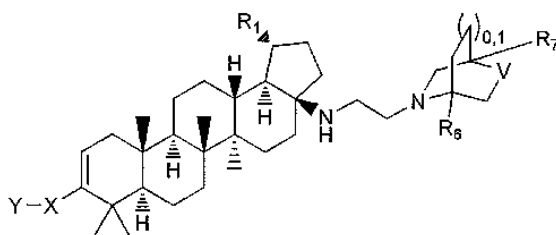
y además en el que R_6 es -H y R_7 es -H.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

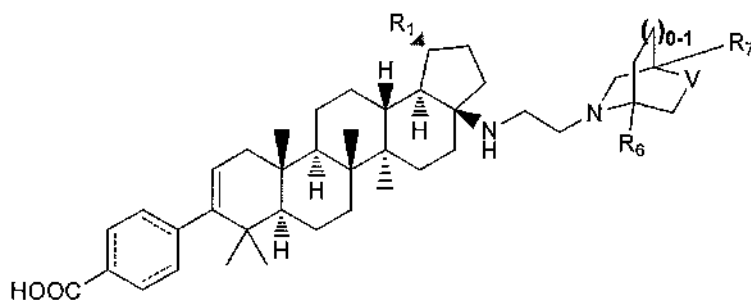


10

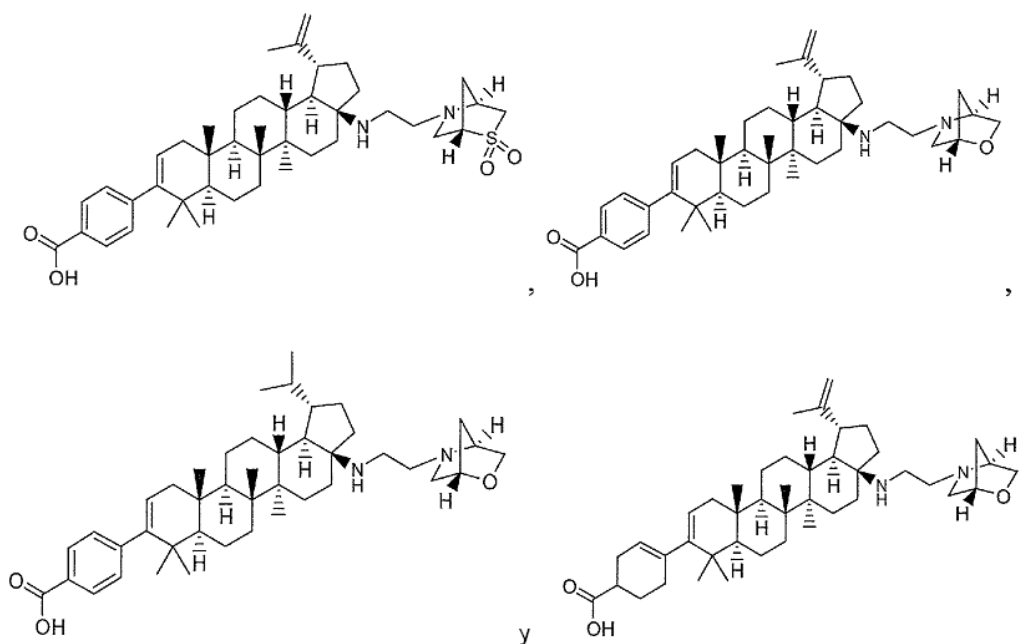
14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



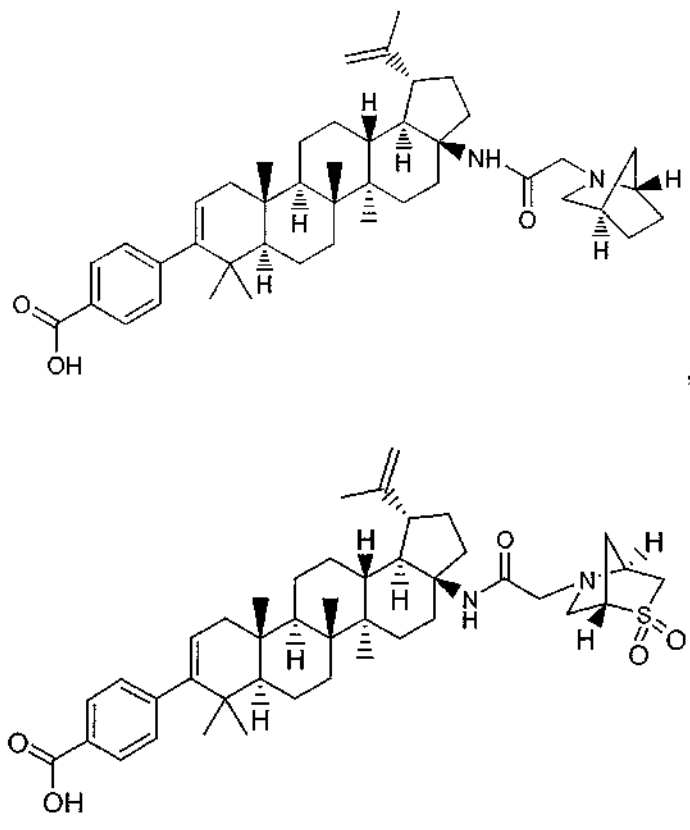
15. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula:

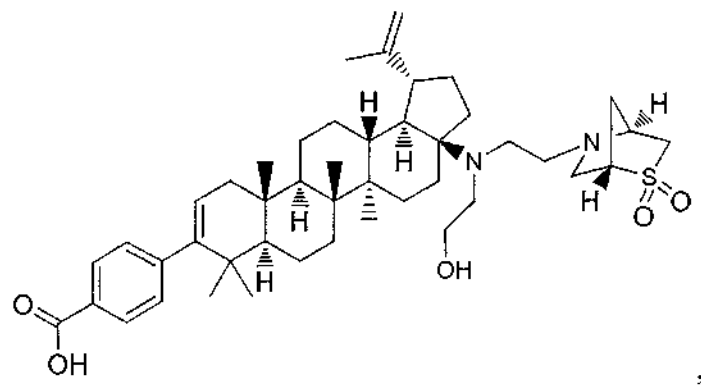
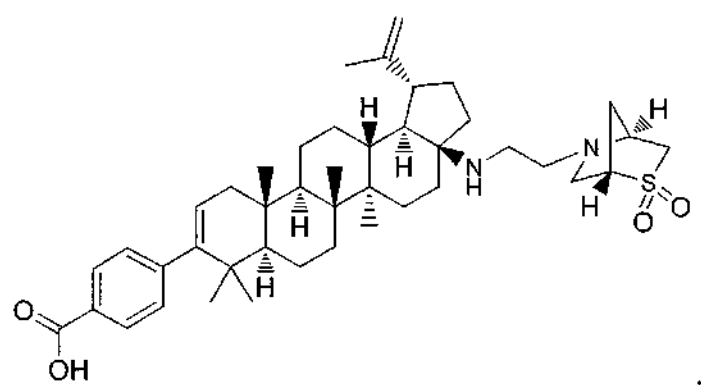
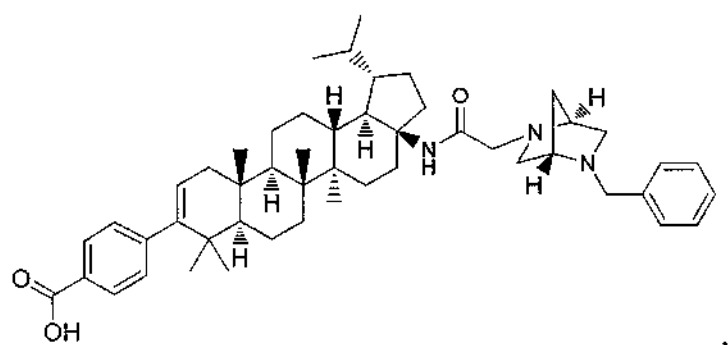
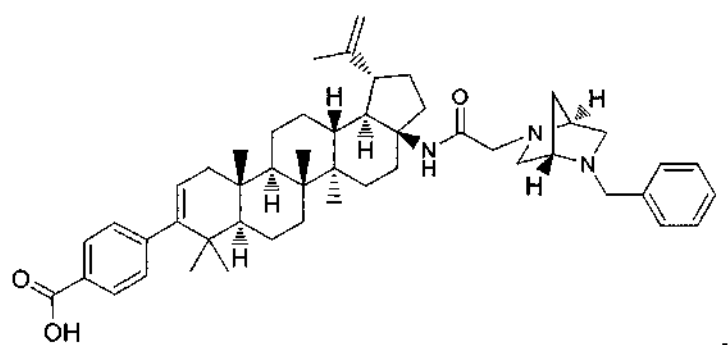


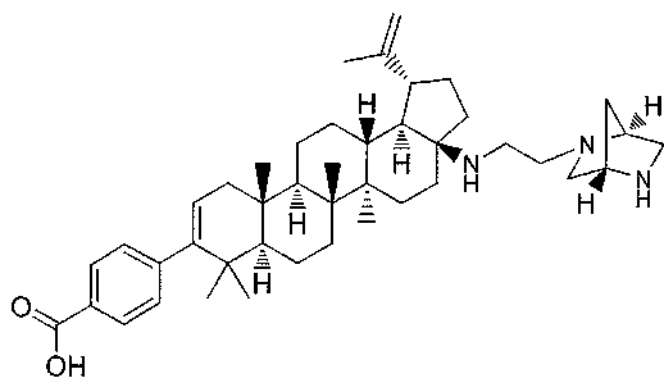
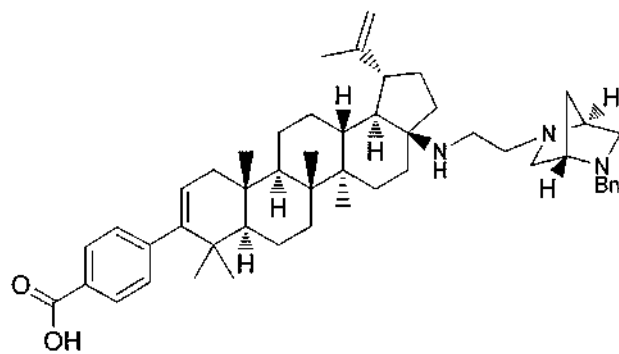
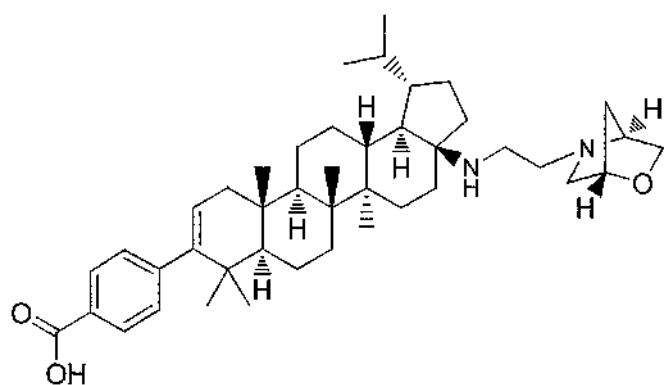
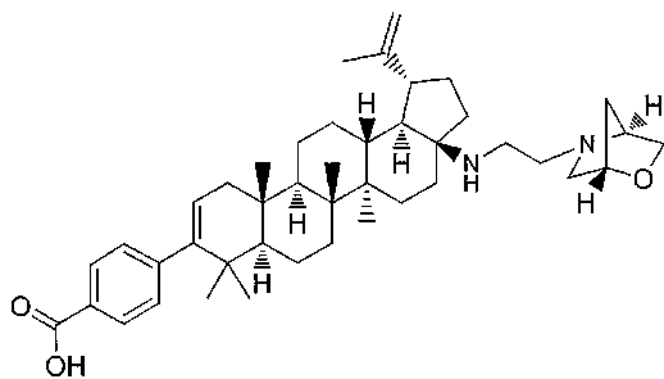
16. El compuesto de la reivindicación 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado entre el grupo de:

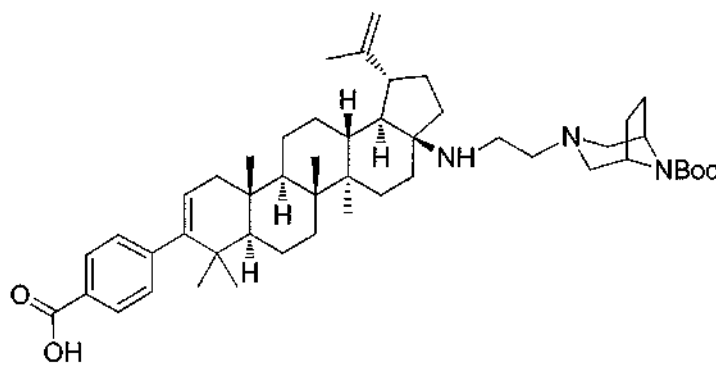
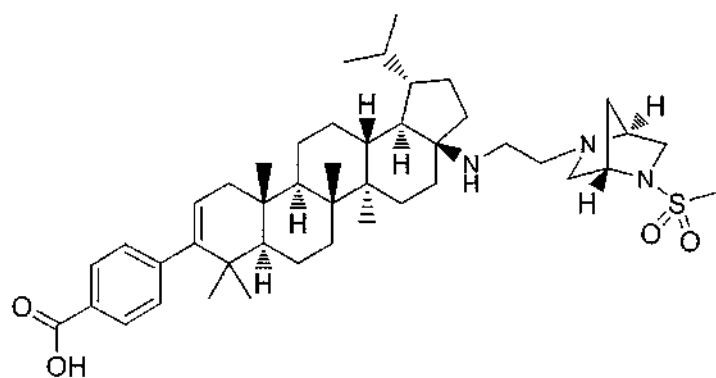
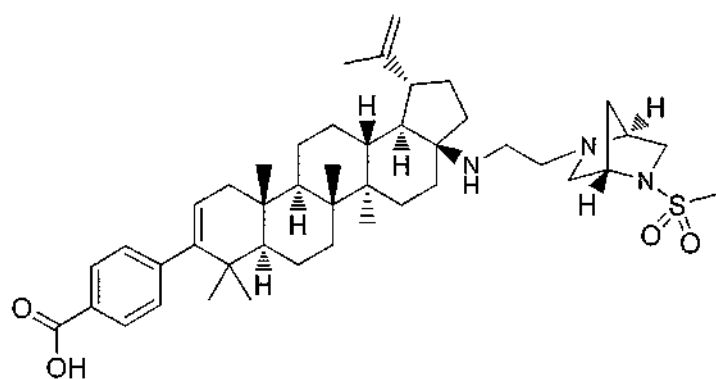


17. El compuesto de la reivindicación 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado entre el grupo de:

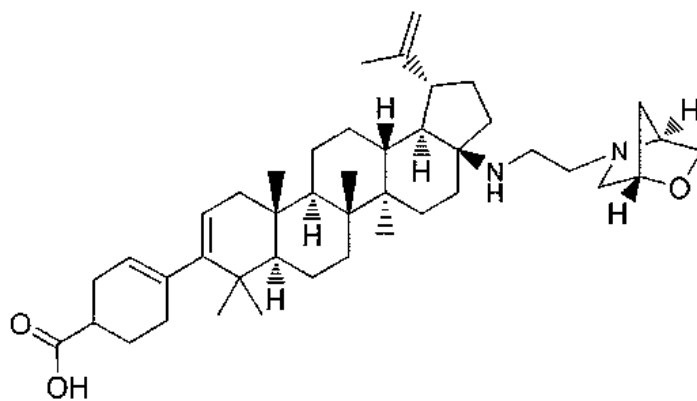




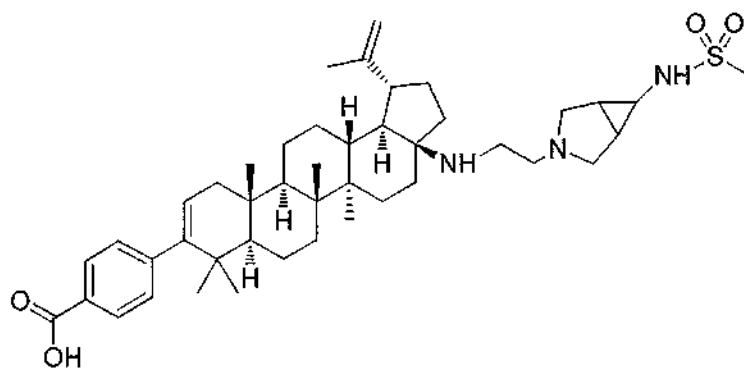
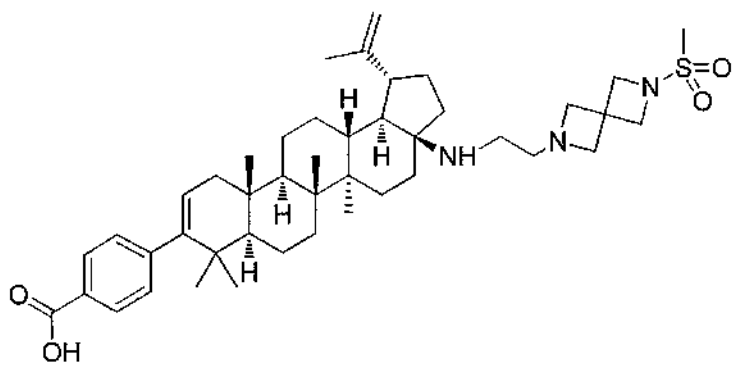
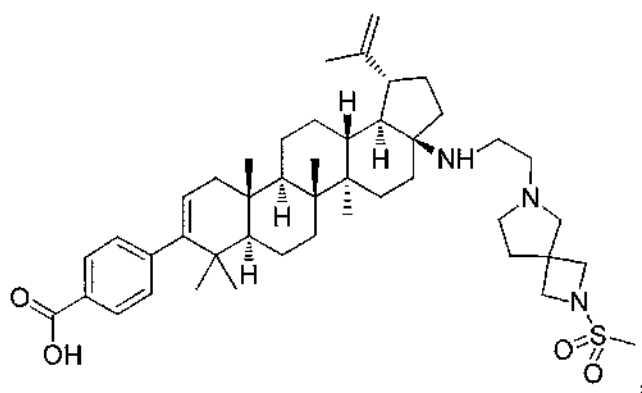
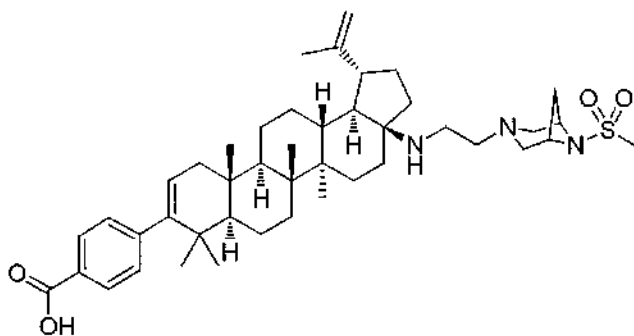


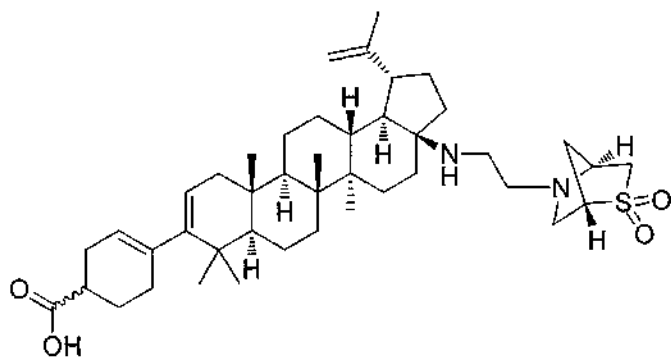
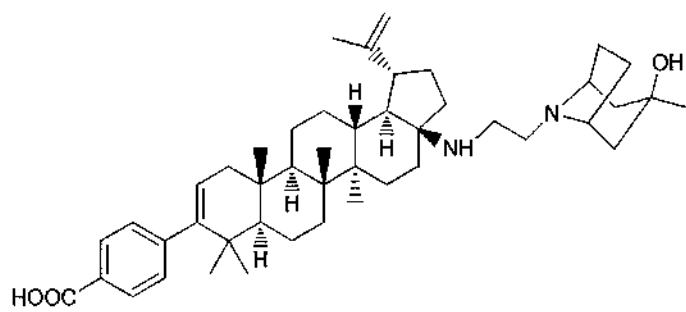
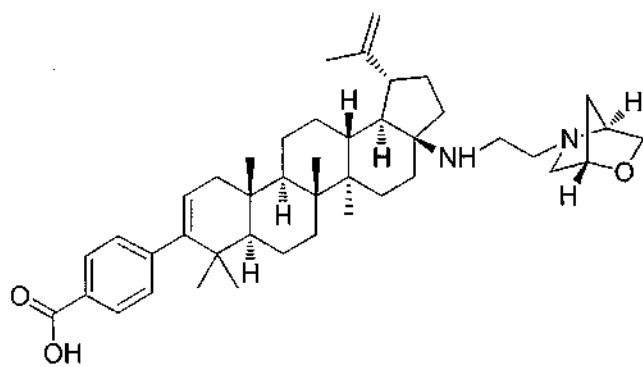
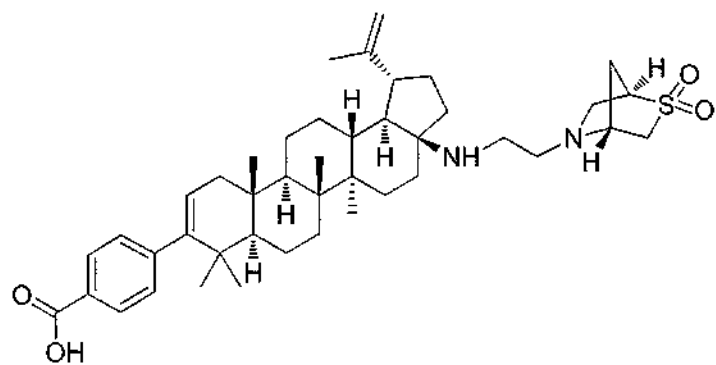


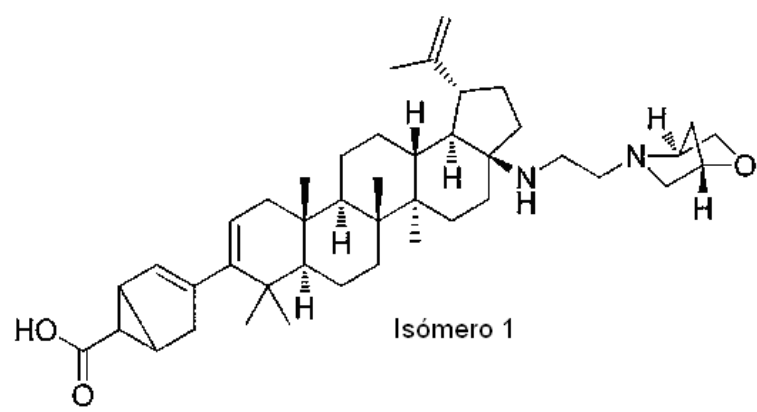
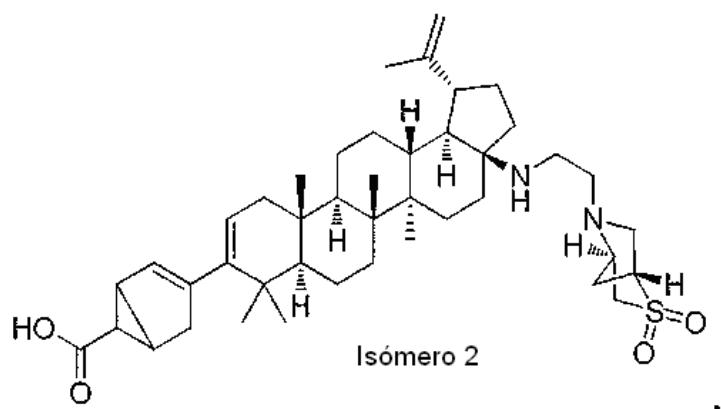
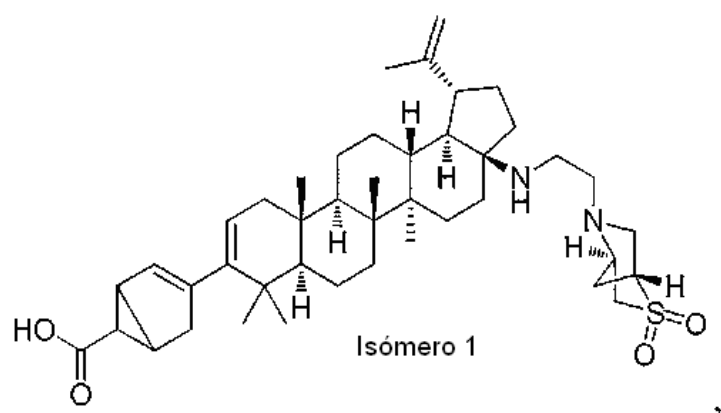
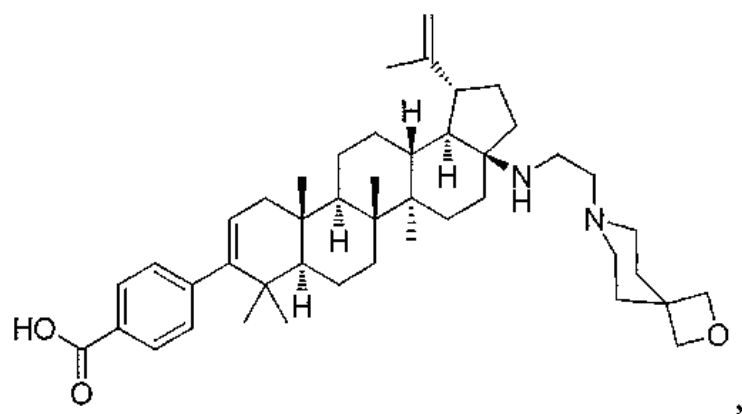
y

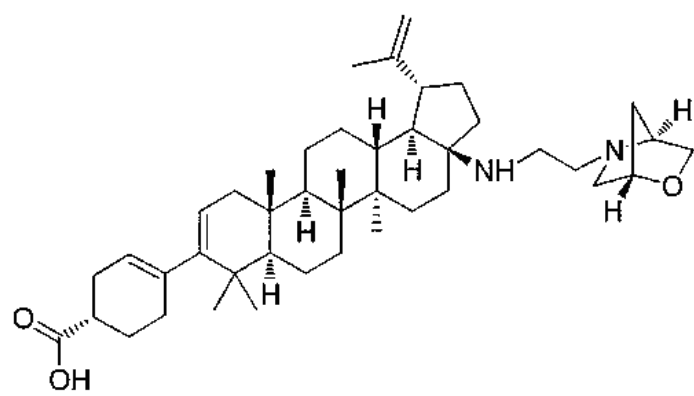
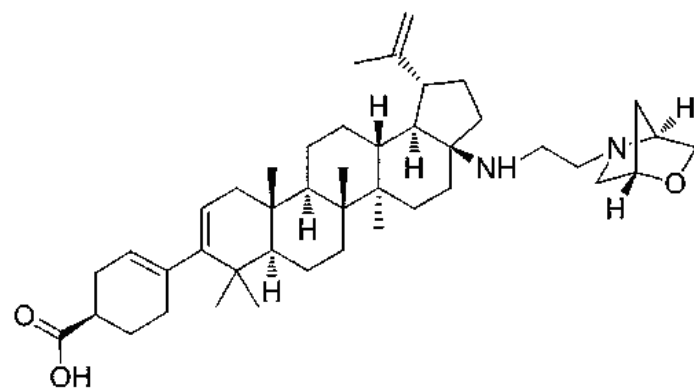
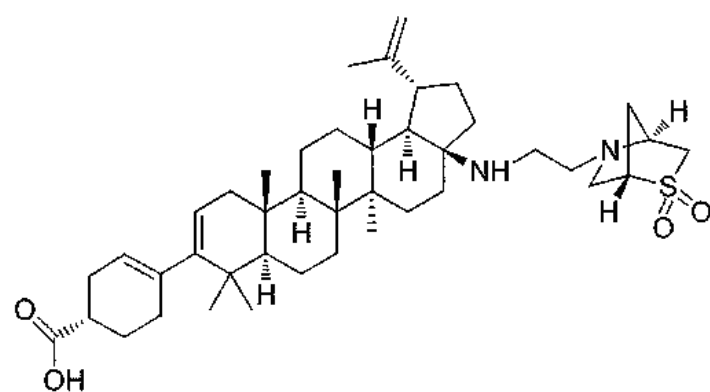
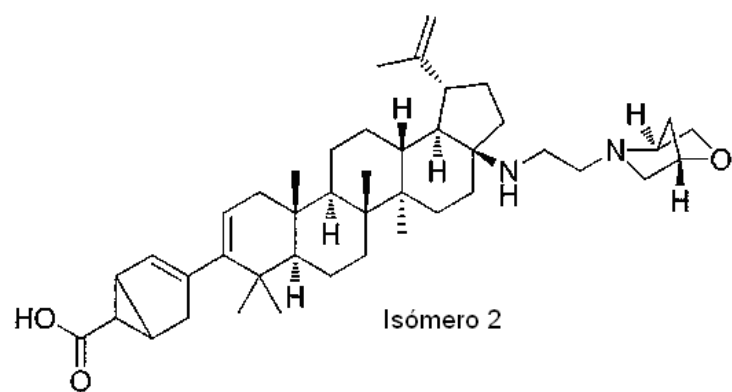


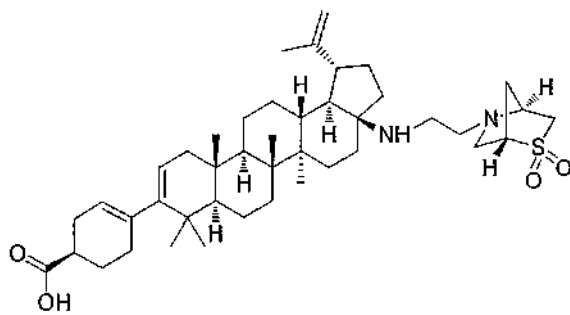
18. El compuesto de la reivindicación 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que se selecciona entre el grupo de:



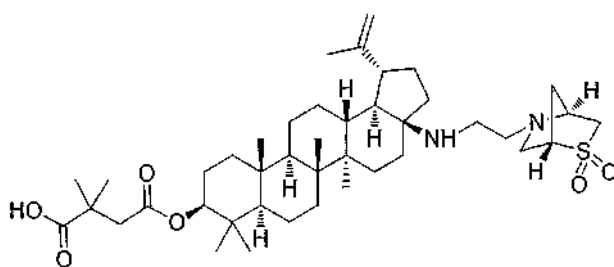








y



19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, incluyendo las sales farmacéuticamente
5 aceptables del mismo, para su uso como un medicamento.
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, incluyendo las sales farmacéuticamente
aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento de un mamífero infectado con el virus VIH.